

Über Diagnose und Therapie der Gicht
mit besonderer Berücksichtigung
amerikanischer Autoren

Eugene H. Weiner

Aus der Stoffwechsel-Abteilung
des Städtischen Krankenhauses am Biederstein in München

Direktor: Prof. Dr. Dr. Felix Steigerwaldt

ÜBER DIAGNOSE UND THERAPIE DER GICHT
MIT BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG AMERIKANISCHER AUTOREN

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig - Maximilians - Universität
zu München

vorgelegt von

Eugene H. Weiner

aus

Los Angeles/California U. S. A.

München 1960



579/60

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

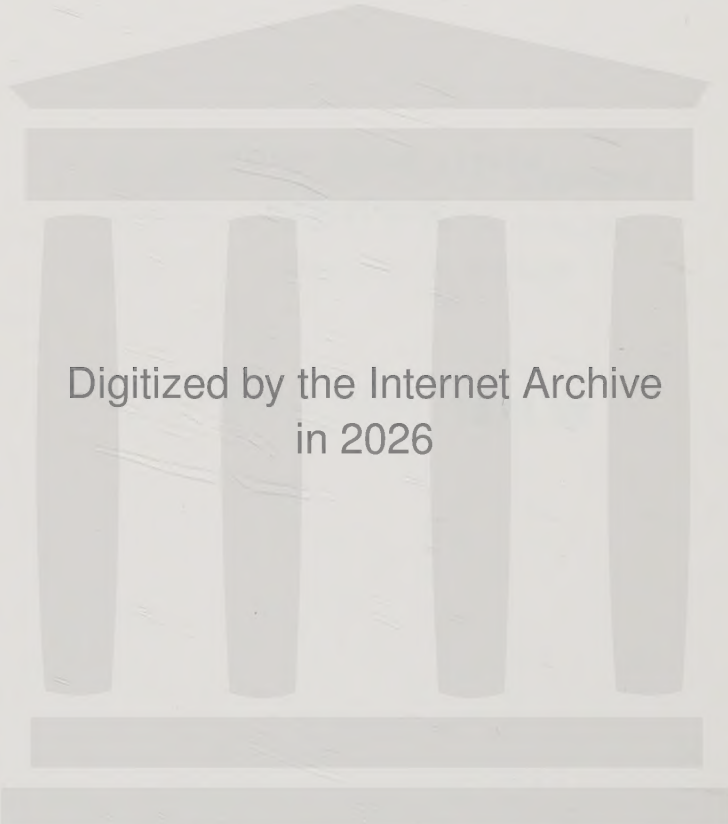
Referent: Professor Dr. Dr. F. Steigerwaldt

Korreferent: Professor Dr. Dr. G. Bodechtel

Dekan: Professor Dr. H. Schwiegk

Tag der mündlichen Prüfung: 9. FEB. 1960

Meiner lieben Mutter
in Dankbarkeit



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555220_0060

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Definition und Problemstellung	1
Aetiologie und Pathogenese	4
Diagnose der Gicht	8
Klinische Hinweise	8
Laboruntersuchungen und diagnostische Tests	10
Röntgen-Diagnostik bei Gicht	13
Differential-Diagnose	14
Therapie der Gicht	18
Colchicin	20
ACTH und NNR-Hormon-Präparate	22
Phenylbutazon = Butazolidin	25
Salicylate	28
Cinchophen = Atophan	29
Cinchoninsäure-Derivate	30
Antikoagulantien	30
Benemid = Probenecid	31
Longacid	35
Chirurgische Eingriffe	35
Diät	36
Zusammenfassung	40
Literaturverzeichnis	43
Lebenslauf	51

DEFINITION UND PROBLEMSTELLUNG

Die Gicht ist eine Stoffwechselkrankheit, in deren Mittelpunkt eine Anomalie im Verhalten der Harnsäure im Organismus steht, insbesondere eine abnorme Anreicherung derselben im Blut und in den Geweben. Die Uratablagerungen bevorzugen Gelenke und deren Umgebung, Knorpel und Knochen, Schleimbeutel, subcutanes Gewebe, besonders um Sehnen und Bänder, sowie innere Organe wie Niere, Kreislauforgane und Verdauungstrakt.

Die Krankheit tritt klinisch meist in Form eines monoartikulären akuten Gichtanfalls erstmals in Erscheinung, und zwar ist vorwiegend das Grundgelenk der großen Zehe betroffen, in zweiter Linie Fußwurzel, Sprung- und Kniegelenke, wesentlich seltener die Gelenke der oberen Extremitäten, ausnahmsweise und dann meist erst in späteren Anfällen das Sternoclaviculargelenk, Kiefergelenk, Wirbelgelenke u. a. In dem betroffenen Gelenk setzen außerordentlich heftige Schmerzen ein, es ist geschwollen und heiß, die Haut ist stark gerötet. Die Schmerzen pflegen nachts stärker zu sein und unter Tag etwas zurückzugehen; sie sind so stark, daß die geringste Erschütterung des Bettes oder Berührung des geschwollenen Gelenkes für den Patienten unerträglich ist. Die akuten Anfälle pflegen nach einer halben bis einer Woche spontan zurückzugehen; die Schmerzen lassen nach, die objektiven Gelenkveränderungen gehen zurück, die Haut über dem Gelenk schuppt und juckt. Die klassische, immer wieder zitierte Beschreibung des akuten Gichtanfalls stammt von dem Arzt SYDENHAM, der selbst an Gicht litt.

Gelegentlich springt die akute Gichtarthritis während des akuten Anfalls von einem auf ein anderes Gelenk über; es werden auch Anfälle mit polyartikulärer Arthritis gesehen.

Die akute Gichtarthritis wird in der Regel von Störungen des Allgemeinbefindens begleitet, die oft schon dem Anfall vorausgehen. Es handelt sich in erster Linie um dyspeptische Beschwerden; oft bestehen leichte Temperatursteigerungen.

In den Anfangsstadien der Erkrankung findet man meist nach den Anfällen eine *restitutio ad integrum*; manchmal tritt überhaupt nur ein einziger Anfall

auf oder der Patient bleibt über Jahre symptomfrei. Die Häufigkeit und Intensität der Anfälle kann mit den Jahren ab- oder zunehmen. Die akute Form pflegt dann schleichend in die chronische überzugehen, nach den Anfällen bleiben Gelenkveränderungen zurück. Andererseits kann die Gicht auch schleichend beginnen, ohne daß es überhaupt jemals zu akuten Anfällen kommt; es wird vielleicht durch Zufall eine Hyperurkämie festgestellt, die über Jahre und Jahrzehnte bestehen kann, ohne daß sonstige Gichtsymptome auftreten. Oder es entwickeln sich von vornherein die typischen Gelenkveränderungen, Tophusbildungen und Organschädigungen. Die Gelenke zeigen Deformierungen, Schwellungen, Subluxationen, am Fuß besteht meist ein Hallux valgus, an den Händen findet man besonders die Finger knollig oder spindelförmig verdickt. Äußerlich sichtbare Tophi finden sich in der Knorpelsubstanz des äußeren Ohres, der Nase oder der Augenlider, im subcutanen Gewebe an Zehen-, Knie-, Finger- und Ellenbogengelenken und entlang den Sehnen der Zehen-, Fuß- oder Handgelenke. Organschäden machen sich klinisch in erster Linie in Form von Nierenschäden bemerkbar.

Die Gicht erscheint in zwei Hauptformen: Primäre Gicht ist eine hereditäre Störung des Stoffwechsels. Schon Hippocrates wußte, daß sie beim Mann frühestens nach der Pubertät, bei der Frau erst nach der Menopause in Erscheinung tritt und bei der Frau bedeutend seltener ist als beim Mann. Auch ist bei der Frau der Serum-Harnsäure-Spiegel physiologischer- und pathologischerweise niedriger als beim Mann und die Verlaufsform der Gicht milder.

Sekundäre Gicht, die bedeutend seltener ist als primäre, tritt meist im Verlauf von Blutkrankheiten auf wie primäre und sekundäre Polycythämie, myeloische Metaplasie, chronische Leukämie, chronische hämolytische Anämien, perniciose Anämie und maligne Lymphome. Teilweise wird eine hereditäre Prädisposition auch für die sekundäre Gicht gefordert (BOPP). In dieser Gruppe trifft man Frauen häufiger als bei der primären Gicht. Die früher gelegentlich vorkommende "Bleigicht" fällt heute nicht mehr ins Gewicht; sie wurde auf die sog. "Bleischrumpfniere" zurückgeführt.

Bei beiden Formen der Gicht dürfen Ernährungsfaktoren nicht außer acht gelassen werden. Die Arthritis urica soll vorwiegend eine Erkrankung der finanziell gutgestellten Bevölkerungsschichten sein; das Erscheinungsbild trat während der Weltkriege weitgehend in den Hintergrund. Zu den auslösenden Ursachen für die akuten Anfälle gehören neben Verabreichung verschiedener Medikamente (z. B. Leberextrakte, Quecksilberdiuretica, NNR-Hormone), chirurgischer Operationen und Traumen auch übermäßige Nahrungsmittel- und

Alkoholzufuhr und purinreiche Mahlzeiten (z. B. Thymus).

Was die Diagnose und insbesondere die Therapie der Gicht anbelangt, so wurden hier in den letzten Jahren vorwiegend in amerikanischen Kliniken große Fortschritte erzielt. Denn während früher England bezüglich der Arthritis urica die höchsten Morbiditätsziffern aufwies, ist es in dieser Hinsicht in neuerer Zeit von den USA abgelöst worden.

Die neuen therapeutischen Mittel haben der Gicht alle früheren Schrecken genommen. Man ist jetzt nicht nur in der Lage, den akuten Anfall hundertprozentig zu coupieren, sondern auch die chronischen Veränderungen aufzuhalten, ja sogar weitgehend rückgängig zu machen.

Zweck dieser Arbeit soll es sein, einen Überblick über diese modernen Diagnose- und Therapiemöglichkeiten zu geben und ihre Vor- und Nachteile zu beleuchten.

AETIOLOGIE UND PATHOGENESE

Es ist seit den Zeiten des Hippokrates bekannt, daß bei Gicht die Heredität eine bedeutende Rolle spielt. Neuere Untersuchungen zeigten, daß auch die essentielle asymptomatische Hyperurikämie erblich ist. TALBOTT gibt eine familiäre Häufung von über 50 % auf Grund von Untersuchungen an einer Reihe von Patienten an. Es handelt sich um dominanten bzw. unregelmäßig dominanten Erbgang. Die Vererbung ist nicht geschlechtsgebunden (SMYTH et al, 1948). HAUGE et al. untersuchten 261 Personen, die unmittelbare Verwandte von Gichtpatienten waren. Sie entdeckten 16 sichere und zwei fragliche Fälle von Gicht und fanden Nierensteine bei 20 Personen.

Der Arzt sollte also bei Gichtpatienten nachforschen, ob bei den Angehörigen nicht entsprechende Symptome vorliegen, die unter Umständen gar nicht als Gicht erkannt worden sind. Es sollte auf jeden Fall nach Arthritis in der Familiengeschichte gefahndet werden (HARKAVY).

Die pathogenetischen Grundlagen der Gicht konnten bisher nicht eindeutig geklärt werden. Es dürfte sich um eine cerebrale Fehlsteuerung des Stoffwechsels auf Grund vegetativer und endocriner Regulationsstörungen handeln (LENZI). TRAUT et al. bezeichnen die Gicht als eine primäre Störung der Funktion, die eine sekundäre Änderung der Struktur nach sich zieht. Auch heute noch werden, besonders bei europäischen Autoren, Stimmen laut, die die Ursache der Gicht in einer pathologischen Veränderung der Nierenfunktion sehen:

LIBERATI und BATTAGLIA geben auf Grund experimenteller Untersuchungen eine Störung in der tubulären Rückresorption der harnsauren Salze an, die auf phylogenetischem Wege entstanden sein soll. Auch MUGLER und FRIEDRICH, sowie MUGLER et al. und SÉRAPE und LEDERER führen die Hyperurikämie bei Gicht auf eine isolierte renale Fehlleistung zurück; es soll eine verminderte renale Harnsäure-Exkretion vorliegen, da nach den Untersuchungen der Autoren bei Gicht eine erniedrigte Harnsäure-Clearance gefunden wurde. Sie berufen sich auf die von THANNHAUSER immer wieder vertretene Theorie, daß bei Gicht weder eine verstärkte Harnsäure-Synthese noch eine verminderte Uricolyse, sondern eine isolierte Störung in der Niere in Form gesteigerter Harnsäure-Rückresorption die pathogenetische Grundlage bildet.

Auf amerikanischer Seite wiesen BERLINER et al. durch Clearance-Untersuchungen nach, daß die Urat-Rückresorption nicht als direkt verwickelt in die Regulation der Plasma-Urat-Konzentration betrachtet werden kann und also nicht bestimmend ist für die Regulation der Uratausscheidung.

Wenn man sich überlegen will, welche Stoffwechselwege für die Genese der Gicht in Frage kommen, so muß hier erwähnt werden, daß die sekundäre Gicht meist in der Folge von Erkrankungen einhergeht, bei denen im Körper ein übermäßiger Umsatz von morphologischen Blutbestandteilen stattfindet. Nach GUTMAN (1953) scheint nun bei der primären Gicht in erster Linie die direkte Biosynthese der endogenen Purine beteiligt zu sein; bei der sekundären Gicht ist Biosynthese und Abbau der endogenen Nucleinsäuren verantwortlich. Die Abbauprozesse der zugeführten präformierten Nucleoproteine können den Verlauf der primären und sekundären Gicht beeinflussen.

Eine vermehrte Bildung endogener Harnsäure wurde durch Isotopenuntersuchungen nachgewiesen (RUDOLPH). Nach GUTMAN und YÜ ist bei 25 % der Gichtpatienten die Harnsäuresynthese verdreifacht. Bei der sekundären Gicht infolge myeloischer Metaplasie bzw. sekundärer Polycythämie wurde gefunden, daß isotoopen-markiertes Glycin später in die Harnsäure eingebaut wurde als bei primärer Gicht; es schien seinen Weg über die Nucleoproteine der entsprechenden Blutelemente zu nehmen (LASTER und MULLER; YÜ et al. 1953).

BENEDICT et al. (1953) glauben, die Gicht grob in zwei Gruppen einteilen zu können: Patienten, die relativ hohe Basalausscheidungen an Harnsäure aufweisen, besitzen auch eine hohe Harnsäure-Überproduktion. Die zweite Gruppe zeigt bei ungefähr normaler Harnsäure-Basalausscheidung nur geringe Harnsäure-Überproduktion. Andererseits steigt nach BISHOP et al. (1955) die Menge an Harnsäure im Urin an, wenn experimentell mehr von den zur Harnsäurebildung führenden Bausteinen zugeführt werden. Dies ist nicht der Fall bei Patienten mit Tophi. Die normale Ausscheidung an Urat im Urin beträgt nach GUTMAN (1953) 0,3 - 0,5 g/24 Std. und soll bei 25 % der Gichtpatienten überschritten werden. Nach HOFFMAN soll sich die durchschnittliche Harnsäureausscheidung im Urin normalerweise auf durchschnittlich 576 mg pro Tag belaufen, während der Harnsäure-Umsatz 600 mg pro Tag betragen soll. Der dabei bestehende Überschuß an Harnsäure im Körper soll im Darm nach gastro-intestinaler Sekretion bakteriell zerstört werden. Die Menge der im Darm auf diesem Wege abgebauten Harnsäure wird von RUDOLPH als 10 - 15 % der Ausscheidung mit dem Urin angegeben.

BIEN und ZUCKER glauben dagegen, eine Uricolyse im Blut festgestellt zu haben, die bei der Gicht vermindert sein soll. Die entsprechenden Untersuchungen wurden in vitro in Gesamtblut, Plasma, sowie in einer Leukozyten- und in einer Erythrozytenaufschwemmung einer Gruppe von sieben Gichtpatienten und 25 Gesunden mit verschiedenen Fermentansätzen durchgeführt.

Die im menschlichen Körper vorliegende Harnsäure in gelöster Form sowie in Form leicht löslicher Kristalle wird als "miscible pool" bezeichnet. Darin ist die große Masse kreidiger Urate im Innern größerer Tophi bei Gichtpatienten nicht eingeschlossen, sondern nur die äußere molekulare Schicht dieser Ablagerungen, die bei entsprechenden Isotopenversuchen isotopische Urate aufzunehmen pflegt. Der "miscible pool" der Harnsäure beträgt normalerweise nach LASTER und MULLER 1000 mg, nach HOFFMAN 1200 mg Harnsäure. Bei Gichtpatienten liegt er gewöhnlich zwischen 2 und 30 g Harnsäure.

Was nun den Ablagerungsvorgang der Harnsäure im Gewebe betrifft, so wird die alte Theorie einer erhöhten Gewebsaffinität für Harnsäure heute nicht mehr vertreten. Die Ablagerungen sind Folgen einer dauernd positiven Harnsäurebilanz. Ungenügende Exkretion infolge zu hohen Angebotes und daraus resultierende Retention bringen die Ablagerungen mit sich. Sicherlich spielen örtliche Gewebefaktoren (Ernährungsmechanismus) eine Rolle in dem kolloidchemischen Vorgang. Die Löslichkeit der Harnsäure nimmt ab mit einer Verschiebung des pH-Wertes nach der sauren Seite hin.

Weiterhin ist die Rolle der Harnsäure im akuten Gichtanfall zu besprechen. Eine Steigerung der Harnsäure-Konzentration im Blut vor und während des akuten Anfalls kann häufig, aber nicht regelmäßig beobachtet werden. Akute Gichtanfälle treten bereits auf, bevor Harnsäure-Ablagerungen nachgewiesen werden. In fortgeschrittenen Stadien ist es oft ein röntgenologisch noch völlig freies Gelenk, an dem sich die Vorgänge der akuten Gichtarthritis abspielen. Wird ein betroffenes Gelenk im Anfall punktiert, so findet man in der Punktionsflüssigkeit jedoch Ansammlungen von Harnsäure (TALBOTT).

Neuerdings wird angenommen, daß Vorstufen oder Abbauprodukte der Harnsäure, so z. B. das Adenosin und dessen Derivate (STEWART; DAVIES et al.) die Ursache der Gichtanfälle sind.

Allergische Vorgänge sind beim akuten Anfall beobachtet worden (HARKAVY; LENZI). Sie können jedoch nur als auslösende Ursache in Betracht gezogen werden.

Die in den letzten Jahren durchgeführten Untersuchungen betrafen größtenteils endocrine Anomalien im Rahmen des Gichtbildes. Man fand bei den Gichtpatienten eine abnorm erniedrigte 17-Ketosteroid-Ausscheidung. So sahen ZACCO und PERRINI bei acht Gichtpatienten im Durchschnitt 2,0 mg/24 Std., WOLFSON et al. fanden 1949 einen Durchschnitt von 3,0 mg/24 Std. bei 11 Patienten, darunter eine Frau (die Normalwerte betragen für Frauen 7,0 - 12,0 mg/24 Std., für Männer 9,0 - 25,0 mg/24 Std.). Da die Gichtpatienten gleichzeitig eine normale Androgenaktivität aufweisen und da die Gicht nie bei Eunuchen vorkommt, wurde die These aufgestellt, daß bei Gicht ein abnormes Androgen vorliegt, das zwar die Androgenaktivität aufrechterhält, aber keinen Beitrag zu den 17-Ketosteroiden leistet (WOLFSON et al. 1949).

Damit stünde auch in Einklang, daß die Hyperurikämie beim männlichen Geschlecht erst nach der Pubertät und bei Frauen erst während der Menopause auftritt. Bei der außerordentlich seltenen Gicht der Frauen vor der Menopause pflegen die Gichtanfälle nur zu Beginn der Menses aufzutreten.

Es wurde beobachtet, daß Gichtanfälle häufig durch gesteigerte NNR-Tätigkeit ausgelöst werden, daß andererseits der akute Gichtanfall selbst während einer Phase erniedrigter NNR-Tätigkeit stattfindet (HELLMAN). Auch ähneln die Elektrolyt- und Wasserveränderungen während des akuten Gichtanfalles denjenigen bei NNR-Insuffizienz.

WOLFSON et al. beschreiben 1949 ein Versagen des Gichtpatienten, einem relativen 11-Oxysteroidmangel durch entsprechenden sofortigen Anstieg in der Produktion zu begegnen. Die Autoren führen dies auf ein mangelhaftes Ansprechen der Hypothalamus-Hypophysen-Bahn zurück, das eine Herabsetzung der Fähigkeit der NNR, auf Anregung zu reagieren, mit sich bringen soll. Auf diese Weise ist auch die Auslösung eines akuten Anfalles durch Einwirkungen, die keine allergischen Vorgänge hervorrufen können, erklärbar. Ein solcher unspezifischer Stress, wie z. B. Trauma, Operation, Leberextraktinjektion unter anderem würde ein Maß an NNR-Sekretion erfordern, das der Gichtpatient nicht rasch genug aufzufüllen imstande ist.

DIAGNOSE DER GICHT

Während die Diagnose der chronischen tophösen Gicht bei einem Patienten, der schon wiederholte Anfälle hinter sich hat, selbstverständlich ist, ist sie zur Zeit der ersten akuten Anfälle ein klinisches Problem. Bei einer unklaren akuten Arthritis, besonders mit Beteiligung des Grundgelenkes der großen Zehe mit der charakteristisch purpurrot unterlaufenen Hautfarbe in der Umgebung des Gelenkes besteht besonders beim Manne der Verdacht auf Gicht.

Die ersten Beschwerden des Patienten können jedoch auch nichtartikulärer Art sein, zum Beispiel Abgang eines Uratsteines, Ekzem, unklare Albuminurie, oder die Gichtschmerzen sind an Stellen lokalisiert, wo man sie gewöhnlich nicht vermutet, zum Beispiel an den Wirbelsäulengelenken, oder an der Schulter in Form von Peritendinitis oder Bursitis.

Klinische Hinweise

auf Gicht sind gegeben bei Vorliegen einer entsprechenden Familiengeschichte, wobei eine Generation übersprungen werden kann. Auftreten einer akuten Arthritis, die sich innerhalb von Minuten oder Stunden entwickelt, ohne daß eine Gonorrhoe oder ein akutes Trauma vorausging, ist besonders bei Männern mittleren Alters immer verdächtig auf Gicht. Dabei kann praktisch jedes Gelenk betroffen sein. Die Gelenksymptome treten meist nachts oder in den frühen Morgenstunden auf, die Erscheinungen können mono- oder polyartikulär sein (ANDERSON). Temperatursteigerungen während des Anfalls sind meist subfebriler Natur. Gelenkerscheinungen nach gewissen therapeutischen Maßnahmen, wie Injektionen von Leberextrakt, Quecksilberdiuretica, Insulin, Ergotamintartrat, sowie nach Operationen, nach übermäßigem Essen und Trinken, nach langen Flug- und Autoreisen, nach Jagd- und Fischfangexpeditionen weisen auf Gicht.

Die Diagnose kann als eindeutig angesehen werden, wenn eine Mitbeteiligung des Großzehen-Grundgelenkes vorliegt; oft erscheint der Patient mit einem über dieser Stelle ausgeschnittenen Schuh in der Sprechstunde (KUZELL

und GAUDIN).

Einen Hinweis kann auch das Zusammentreffen von Nierenkolik oder chronischer Nephritis mit Gelenksymptomen geben. Der Nierenschaden pflegt bei der Gicht jedoch erst in späteren Stadien in Erscheinung zu treten (GUTMAN 1953); die durch Uratablagerungen bedingte Niereninsuffizienz ist reversibel, da sie nach PHILLIPS durch uricosurische Mittel, über längere Zeit gegeben, behoben werden kann. Entgegen der allgemeinen Ansicht sind SERAPE und LEDERER der Meinung, daß die in höherem Alter auftretende chronische Nephritis keine Folge, sondern eine Begleitkrankheit der Gicht auf Grund von Überernährung und Alkoholabusus ist. HARKAVY beobachtete gleichzeitig mit den akuten Gichtanfällen auf allergischer Basis ein Mitreagieren der Nieren.

Die Gicht bringt gelegentlich akute Magen- und Darmsymptome mit schweren Koliken und Erbrechen hervor.

Gichtpatienten klagen manchmal über Brustschmerzen; im EKG findet man keine Besonderheiten. TRAUT et al. beschreiben pathologisch-anatomisch neben ausgeprägten arteriosklerotischen Veränderungen Uratablagerungen im Herzen und in den Arterien.

Die Leberfunktionen weisen bei Gicht keine Veränderungen auf, es bestehen lediglich Hinweise auf eine reticuloendotheliale Irritation (WOLFSON et al. 1949).

Augengicht sieht man gelegentlich in Form von Uveitis, Episkleritis, Conjunctivitis, Chorioiditis, Ödem der macula lutea (KUZELL und GAUDIN). Wenige Phenylbutazoninjektionen können diese Erscheinungen zum Verschwinden bringen. Besonders die primäre Beteiligung der Hornhaut vor der allgemeinen Krankheitsmanifestation kann zur Frühdiagnose der Gicht führen (THOMANN). Man findet im Hornhautgewebe farbschillernde Kristalle und feinste Pünktchen.

COSTE beschreibt Rachengicht: es zeigt sich ein injizierter Pharynx mit akuten Schmerzen wie bei einem peritonsillären Abszeß. Während Antibiotica nutzlos sind, erreicht man meist gute Erfolge mit Colchicin oder Phenylbutazon.

Die Ekzemhäufigkeit bei den Gichtpatienten ist sehr groß, Ekzeme bestehen nach BULKLEY bei 30 % aller Gichtleidenden. Die Zehennägel sind bei den Gichtpatienten meist gelblich und verdickt, sie enthalten weißfleckige Einlagerungen.

Urticaria, Hauschnupfen, Asthma bronchiale und Migräne, die Erscheinungen des allergischen Formenkreises, trieten gerne zusammen mit der Gicht auf (HARKAVY).

Der Gichtpatient hat einen charakteristischen, leicht fötiden Geruch an sich, der am ehesten an die Ausdünstung bei Lebererkrankungen erinnert und in fortgeschrittenen Stadien und im akuten Anfall leicht wahrzunehmen ist (KUZELL und GAUDIN).

Tophi pflegen, wenn überhaupt, dann erst in späteren Stadien der Erkrankung aufzutreten. KUZELL et al. berichten 1955 über Beobachtungen an 504 Patienten mit primärer Gicht, darunter 373 Männer und 131 Frauen: Sichtbare Tophi bestanden bei 13 % der Männer und 3,8 % der Frauen. Als diagnostischen Hinweis betrachtete man von Alters her die Tophi am äußeren Ohr und an den Seiten der Finger. Tophi können kaum sichtbare Knötchen sein oder auch einen Durchmesser von bis zu 5 cm haben. Manchmal pflegen Tophi zu exulcerieren, es bilden sich Fistelgänge zur äußeren Haut.

Schließlich zeigen sich bei chronischer Gichtarthritis die oben beschriebenen Gelenkveränderungen.

Verdacht auf sekundäre Gicht besteht, wenn entsprechende Gelenkerscheinungen bei Patienten mit Bluterkrankungen wie Leukämie, Polycythämie unter anderem auftreten.

Laboruntersuchungen und diagnostische Tests

Die Höhe des Serum-Harnsäure-Spiegels ist heute - vorsichtige Beurteilung vorausgesetzt - das beste biologische Kriterium zur Diagnose der Gicht.

Für wissenschaftliche Untersuchungen ist man teilweise dazu übergegangen, eine spezifische enzymatische Methode zur Harnsäurebestimmung unter Verwendung von Uricase zu gebrauchen (ROBINSON et al.). Bei dem konventionellen kolorimetrischen Verfahren sollen die Ergebnisse durch andere reduzierende Substanzen beeinflusst werden.

Für klinische Zwecke jedoch dürfte das kolorimetrische Verfahren nach FOLIN

ausreichend sein, wenn nicht Vollblut, sondern Serum oder Plasma verwendet wird und die Reagentien frisch sind. JORGENSEN und NIELSEN stellten fest, daß das Verhältnis von Harnsäure im Blut zu Harnsäure in den Erythrozyten auf gleiches Volumen bezogen 0,55 betrug.

Es wird empfohlen, den Patienten vor der Harnsäure-Bestimmung drei Tage lang purinfrei zu ernähren. Früher war man der Ansicht, daß der Harnsäuregehalt des Serums unter diesen Umständen normalerweise 2-3,5 mg% nicht übersteigen dürfe. Auf Grund umfangreicher Untersuchungen sieht man sich heute genötigt, diese Grenzen viel weiter zu ziehen.

Serienbestimmungen nach der direkten Methode von BENEDICT führten STECHER et al. dazu, die obere Grenze der Norm für Männer bei 6,5, für Frauen bei 6,0 mg% Harnsäure im Serum festzusetzen. SMYTH et al. (1948) fanden 6,0 mg% bei Männern und 5,0 mg% bei Frauen. Das Verhältnis des Plasma-Uratspiegels bei Frauen zum Plasma-Uratspiegel bei Männern beträgt nach SMYTH et al. (1948) 0,85. Es werden Schwankungsbreiten von 0,80 bis 0,92 angegeben. Der Geschlechtsunterschied im Serum-Harnsäurespiegel tritt bei Kindern noch nicht in Erscheinung, er entwickelt sich erst während der Pubertät (WOLFSON et al. (1949). Die Werte sind bei Kindern eher noch niedriger als bei Frauen. GERTLER et al. fanden bei erwachsenen Männern, daß sich der Serum-Harnsäurespiegel nach der Pubertät mit zunehmendem Alter nicht mehr ändert. Er ist jedoch in auffälligem Maße abhängig vom Körperbau und von der Neigung zu Coronarerkrankungen. Von einer Gruppe coronarerkrankter Männer wiesen 24 % einen Serum-Harnsäurespiegel von 6 mg% und mehr auf; von entsprechenden Kontrollgruppen überschritten nur je 6 % die 6-mg%-Grenze. Der Harnsäureanstieg unter der coronarerkrankten Gruppe verteilt sich in Hinsicht auf den Konstitutionstyp folgendermaßen: Endomorphe (weiche, rundliche Formen) 15,19 %, Mesomorphe (Muskeln und Knochen) 8,49 %, Ectomorphe (geradliniger Körperbau) 3,22 %.

Initialbestimmungen der Harnsäure bei 373 gichtigen Männern und 131 gichtigen Frauen (KUZZELL et al. 1955) zeigten hingegen, daß 27,5 % der männlichen und 41 % der weiblichen Patienten einen Serum-Harnsäurespiegel von unter 6 mg% aufwiesen.

Nach HOFFMAN liegt bei einer Konzentration von über 5,6 mg% im Serum bereits eine übersättigte Lösung vor, die, da sie nicht stabil ist, zu plötzlicher Präzipitation führen kann, in den inneren Körperflüssigkeiten als Natriumurat, im sauren Urin als Harnsäure.

Trotzdem konnten Serum-Harnsäurekonzentrationen von über 14 mg% beobachtet werden (GUTMAN und YÜ). Wenn der Serum-Harnsäurewert bei einmaliger Bestimmung kein eindeutiges Ergebnis bringt, so sollte die Untersuchung wiederholt werden. Es ist streng darauf zu achten, daß dem Patienten vor der Initialbestimmung zum Zwecke der Diagnose keine uricosurischen Mittel (Phenylbutazon, Probenecid, Salicylate, Cinchophen, eventuell ACTH- und NNR-Hormone) gegeben werden.

Gewöhnlich besteht bei der Gicht Hyperurikämie auch in der anfallsfreien Zeit. Wenn jedoch die klinischen Symptome auf Gicht weisen, ohne daß eine entsprechende Hyperurikämie festgestellt werden konnte, so kann man einen Provokationstest durchführen: Man gibt dem Patienten eine purinreiche Diät (z. B. Thymus), dazu Bier oder Rotwein und viel Spargel oder man injiziert ungereinigten Leberextrakt und verordnet fettreiche Diät. Mit einer oder mit mehreren wird man wahrscheinlich einen akuten Gichtanfall auslösen und während der Krise oder auch schon vorher einen erhöhten Harnsäurespiegel feststellen können.

Zu diagnostischen Zwecken sehr beliebt ist von jeher die Verabreichung von Colchicin während des akuten Anfalls. Colchicin besitzt eine spezifische Wirksamkeit bei der akuten Gicht und ist bei jeder anderen Gelenkerkrankung wirkungslos, während Salicylate, Phenylbutazon und die NNR-Hormone unspezifische antirheumatische Mittel und daher zu diagnostischen Zwecken nicht verwendbar sind. Wenn Colchicin zur Diagnose ex juvantibus verordnet wird, so muß die volle therapeutische Dosis gegeben werden, d. h. soviel, daß Magen-Darm-Symptome erzeugt werden. Ungenügende Mengen von Colchicin würden nur geringe symptomatische Besserung mit sich bringen und keinen diagnostischen Wert haben.

Wenn Tophi an ungewöhnlichen Stellen vorkommen oder wenn an Hand des Serum-Harnsäurespiegels keine ausreichende diagnostische Klärung erzielt werden konnte, so empfiehlt es sich, ein affiziertes Gelenk zu punktieren oder einen Tophus auszuschaben und mit dem gewonnenen Material zum Zweck des Nachweises der Urate die Murexidprobe durchzuführen. Ein positives Ergebnis ist ein Beweis für Gicht.

Die BKS pflegt während des akuten Anfalls erhöht zu sein. McCracken et al. fanden bei 7 unter 30 Patienten eine normale Senkung. Der rasche Rückgang der BKS zur Norm nach Abklingen des akuten Anfalls ist gelegentlich von Nutzen bei der Diagnose atypischer Fälle (HILL).

Die Leberfunktionsproben sind bei der Gicht normal. Es finden sich nur während aktiver Gichtarthritis gelegentlich Veränderungen des Serumglobulins, die auf reticulo-endotheliale Irritation hinweisen (WOLFSON et al. 1949).

Die Werte für Gesamtcholesterin sind während des akuten Anfalls erniedrigt im Vergleich zu den Werten im symptomfreien Intervall. Sie sollen vor Beginn des Gichtanfalles am höchsten sein (WOLFSON et al. 1949).

Im Blutbild findet sich während des akuten Anfalls manchmal eine Eosinophilie (HARKAVY), oft eine Leukozytose.

Im Prodromalstadium des Gichtanfalls ereignen sich Veränderungen im Wasser- und Elektrolythaushalt. Es setzt vermehrte Diurese ein mit vermehrter Ausscheidung von Na, Cl, K, Ca, Ammoniak und Phosphat. Wenn der akute Anfall abklingt, werden diese Substanzen wieder retiniert. Im Serum wurde nur eine Veränderung im K-Spiegel beobachtet. Die Uratausscheidung nimmt nach TALBOTT et al. unmittelbar vor dem Anfall oder während des Anfalls zu; KUZELL und GAUDIN fanden verringerte Uratausscheidung vor Ausbruch des Anfalls, eine Erhöhung erst nachher.

Abnorm erniedrigte 17-Ketosteroidausscheidung, durchschnittlich auf 2-3 mg/24 Std. findet sich in sämtlichen Stadien der Gicht (WOLFSON et al. 1949; ZACCO und PERRINI).

Röntgendiagnostik bei Gicht

Röntgen-Untersuchungen bei Gicht ergeben erst in fortgeschrittenen Stadien positive Befunde. Röntgen-Aufnahmen der Füße und Sprunggelenke werden am ehesten pathologische Ergebnisse aufzeigen, außerdem sind noch Kniegelenke, Hände, Handgelenke und Ellenbogengelenke in Erwägung zu ziehen.

Bei den Knochen-Tophi werden die Ca-Salze durch Na-Urat ersetzt, was eine stärkere Durchlässigkeit für Röntgenstrahlen ergibt. Die Tophi müssen eine Größe von mindestens 5 mm im Durchmesser erreichen, um auf dem Röntgenbild sichtbar zu werden. TALBOTT wendet eine Vergrößerungstechnik bei der Röntgenuntersuchung von Knochen- und Gelenkserkrankungen an, konnte damit jedoch die diagnostischen Kriterien bei der Gicht nicht wesentlich verbessern.

Tophi findet man röntgenologisch vorwiegend an den Gelenkenden der betroffenen Knochen in Form runder oder halbkreisförmiger Defekte, die wie ausgestanzt aussehen; sie erodieren gelegentlich in ein Gelenk. Sie haben keinen sklerotischen Saum, wie dies bei ähnlichen Veränderungen bei primär-chronischer Polyarthrit oder Arthrosen der Fall ist. Verwechslungen sind möglich mit der Osteitis tuberculosa multiplex cystica (KUZELL und GAUDIN). Undurchlässigkeit für Röntgenstrahlen besteht nur bei Tophi, die sekundär Kalk eingelagert haben; sie können sich dann, wenn sie in Weichteile eingelagert sind, auch hier deutlich gegen die Umgebung abzeichnen.

Im übrigen sind die bei Gicht feststellbaren röntgenologischen Veränderungen vollkommen uncharakteristisch. Man sieht unter anderem Exostosenbildung, Verschmälerung und Verödung von Gelenkspalten wie bei Osteoarthropathia deformans; hochgradige Zerstörung von Knochensubstanz und Ankylosen sind jedoch relativ selten (TALBOTT). Am häufigsten und am ehesten ist das Grundgelenk der großen Zehe betroffen.

Die Röntgenbefunde allein dürfen in keinem Fall als beweisend für die Diagnose "Gicht" angesehen werden. Sie können nur zusammen mit einem erhöhten Hb-Spiegel, einer positiven Murexidprobe oder einem positiven Colchicintest verwertet werden.

Differentialdiagnose

Infektarthritis kann der akuten Gicht ähnlich sehen, wenn sie mit sekundärer Cellulitis und damit verbundenem periarticulärem Ödem einhergeht. Im allgemeinen zeigt die Infektarthritis klinisch und röntgenologisch unauffällige allgemeine Gelenksymptome. In beiden Fällen ist die Diagnose ex juvenibus von Bedeutung; Gichtarthritis geht auf Colchicin zurück; die Infektarthritis klingt ab nach Entfernung des verantwortlichen Herdes oder nach Verabreichung geeigneter Antibiotica. Bei Verdacht auf eine Infektion ist ACTH kontraindiziert.

Die Arthritis gonorrhoeica tritt anfänglich oft unter den Erscheinungen einer Polyarthrit auf, um sich dann in einem Gelenk zu lokalisieren. Sie kann aber auch plötzlich in einem Gelenk beginnen. In der Vorgeschichte der Gicht findet man meist monoarticulären Beginn. Beide Erkrankungen zeichnen sich durch starke Schmerzhaftigkeit des betroffenen Gelenkes aus. Differentialdiagno-

Differentialdiagnostische Tabelle

Primär-chronische Polyarthrit

Gicht

Geschlecht		Vorwiegend bei Männern. Selten bei Frauen vor der Menopause. Selten bei Männern vor der Pubertät.	Häufiger bei Frauen, kann auch bei Kindern vorkommen.
Körperbau		Sthenisch, oft fettleibig.	Mager, asthenisch.
Vererbung		Oft positiv.	Gewöhnlich negativ.
Energie		Oft hyperaktiv.	Gewöhl. erschöpft, hypoaktiv.
Hautfarbe		Rotwangig	Bleich.
Tophi		Gelegentlich sichtbar.	Keine.
Bursitis olcrani		Häufig.	Keine.
Geruch		Kennzeichnend.	Nicht charakteristisch.
Subcutane Knötchen		Keine.	Bei 5 % der Fälle.
Nagel		Weichen oft halbkreisförmig abgelöst.	Weichen und leicht heilbar.

	Wenig gelindert durch Ruhe.	Bessert.
Häufigkeit der Anfälle	Mit dem Alter zunehmend, Intervalle zwischen d. Anfällen gewöhnlich symptomfrei.	Oft schleichender Beginn. Neigung zu Frührecidiven und chronischem Verlauf.
Zahl der befallenen Gelenke	Gewöhnlich monoarticular.	Gewöhnlich polyarticular.
Veränderungen a. d. Nieren	Häufig Funktionsstörungen und Steine.	Selten.
Generalisierte Osteoporose	Selten.	Gewöhnlich vorhanden.
Ankylose	Selten.	Verbreitet.
Muskelatrophie	Gewöhnl. nicht vorhanden. Starker Griff der Hand.	Gewöhnlich vorhanden. Kann beträchtlich sein. "Versteifung" häufig. Schwacher Griff der Hand.
Anämie	Neigung zu Plethora.	Häufig.
Blutsenkung	In akuten Anfällen erhöht.	In der Regel erhöht.
Colchicin (in adäquaten Dosen)	Prompter Rückgang d. akuten Symptome, besonders in Frühfällen.	Keine Wirkung.
Serum-Harnsäure-Spiegel	In unbehandelten Fällen beim Mann auf über 6 mg% erhöht, auf 5, 5 mg% bei der Frau.	Gewöhnlich normal. Nach längerer Cortisonbehandlung gelegentlich erhöht.

stisch lassen sich im Gelenkspunktat Gonokokken bzw. Urate nachweisen. Außerdem wird die Diagnose der Gonorrhoe durch die Komplementbindungsreaktion gesichert (KIVEL).

Luetische Arthritis kann wie die akute Gicht mit starken Schmerzen einhergehen und hat mit ihr die subfebrilen Temperaturen gemeinsam. Sie geht jedoch stets mit positiver WAR im Blut einher.

Die akute Polyarthrit^{is} rheumatica kann nur schwer von der polyartikulären Form der Gicht abgegrenzt werden. Die Allgemeinerscheinungen Fieber, Übelkeit, Leucozytose, beschleunigte BKS, unter Umständen Hautbeteiligung, können in beiden Fällen vorhanden sein, auch können Phenylbutazon, ACTH und Salicylate beide Erkrankungen günstig beeinflussen. Das Bestehen einer Carditis und EKG-Veränderungen weisen auf das Rheumafieber; jedoch sind diese Symptome hauptsächlich bei jüngeren Patienten vorhanden und treten in den Altersstufen in den Hintergrund, die für die differentialdiagnostische Erwägung Polyarthrit^{is} rheumatica - Gicht hauptsächlich in Frage kommen. JACOBSON et al. geben einen Hämagglutinationstest und einen Gammaglobulintest an, die für die Diagnose der rheumatischen Arthritis von Bedeutung sein sollen. Als beweisend für Gicht kann auch hier wieder der Erfolg adäquater Colchicⁱⁿ-therapie dienen.

Primär-chronische Polyarthrit^{is} und Gicht werden von KUZELL und GAUDIN gut voneinander abgegrenzt. Es soll deshalb hier die entsprechende differentialdiagnostische Tabelle übernommen werden (siehe Seite 15a).

Die Arthros^{is} deformat^{is} ist eine degenerative Erkrankung. Arthrosen mäßigen Grades, soweit sie dem Patienten keine Schmerzen verursachen, sind in höherem Alter physiologisch. Die Schmerzen nehmen im Gegensatz zur Gicht, bei der sie häufig nachts und morgens auftreten, im Laufe des Tages zu. Oft finden sich bei alten Leuten an den distalen Fingergelenken die sog. Heberdenschen Knötchen, die mit den Tophi der Gicht verwechselt werden können. Akute Schmerzanfälle wie bei Gichtarthritis fehlen natürlich bei den Arthrosen. Stärkere Schmerzhaftigkeit besteht bei der Coxarthrose; eine Gichtarthritis des Hüftgelenks hingegen kommt fast nie vor. Die BKS ist bei den Arthrosen meist normal. Die Arthrosen werden bei älteren Patienten häufig als Begleitkrankheit chronischer Gichtarthritis gesehen.

Die Periarthritis humeroscapularis (Morbus Duplay), der eine Verkalkung im Bereich der Bursa subacromialis, sowie der Supraspinatussehne zugrunde liegt, kann differentialdiagnostische Schwierigkeiten besonders in bezug auf eine gichtige Bursitis bieten. Da Röntgenbilder in beiden Fällen nicht beweisend sind, ist es auch hier zu empfehlen, die gichtige Genese durch Probehandlung im Colchicin auszuschließen, bzw. zu beweisen. Ähnlich liegt der Fall bei der viel selteneren Epicondylitis radialis humeri oder ulnaris humeri, ebenfalls in bezug auf eine gichtige Bursitis.

Der Morbus Bechterew kann nach BOPP zu Verwechslungen mit atypischen Formen der Gicht führen. Beide Erkrankungen sind bei Männern wesentlich häufiger als bei Frauen. Einerseits gibt es eine Gicht der Wirbelsäule, andererseits kann der Morbus Bechterew in einem gewissen Prozentsatz der Fälle in den peripheren Gelenken besonders der unteren Extremitäten beginnen.

Die Gelenktuberculose kann diagnostische Schwierigkeiten bereiten. Pathologisch-anatomisch sind drei Möglichkeiten gegeben: der Hydrops articularis, der Fungus articularis und der tuberculöse Pyarthros. Es besteht meist starke Schmerzhaftigkeit (KIVEL), es fehlt jedoch die für Gichtgelenke charakteristische Rötung (Tumor albus). Röntgenologische Veränderungen sind erst in späteren Stadien nachweisbar: auffallende Entkalkung und cystische Aufhellungen (Siehe auch Röntgenbefunde bei Gicht). Eine sichere Diagnose ist der Nachweis von Tuberkelbazillen aus Punktionsmaterial, auch auf dem Wege der Kultur.

Arthritis Poncet ist eine tuberculo-toxisch bedingte arthritische Reaktion bei tuberculösen Organ-Manifestationen. Da die Gelenkerscheinungen nie schwer sind, dürfte sich eine Verwechslung mit Gichtarthritis vermeiden lassen. Die Diagnose ist dann schwierig, wenn die streuende tuberculöse Organmanifestation noch nicht bekannt ist.

Phlegmonen, Panaritien. WYMER zeigt an mehreren Krankheitsfällen, "daß der akute Gichtanfall und die chronisch verlaufende Gicht meist nicht erkannt werden und als Phlegmone, Panaritium, diabetische Gangrän usw. in chirurgische Behandlung zwecks Incision kommen" Oft wird insbesondere ein Panaritium subcutaneum oder articulare oder eine eitrige Arthritis vermutet. Besonders wenn die Gicht auf die Sehnenscheiden und Faszien übergreift, wird an eine eitrige Infektion gedacht. WYMER empfiehlt auch hier die Diagnose der Gicht ex juvantibus mit Colchicintabletten, dreimal täglich eine Tablette à 1 mg, wobei bereits nach zwei Tagen die heftigen Gelenkschmerzen ver-

schwinden und die akutentzündlichen Erscheinungen und die ausgedehnten Ödeme sich zurückbilden. Bei den chronischen Formen, die oft nach Versagen jeder antirheumatischen Therapie in chirurgische Behandlung kommen, pflegen sich die Schwellungen und Entzündungen langsamer zurückzubilden.

Die sogenannte Kalkgicht ist eine Erkrankung, die die Bezeichnung "Gicht" zu Unrecht führt. Es handelt sich um Ablagerungen von Ca-Carbonat und -Phosphat in Form krümeliger Konkreme, vorwiegend in der Nachbarschaft der Fingergelenke und am Unterarm. Röntgenologisch zeigen sich sehr distinkte, oft maulbeerförmige Schatten. Die Tophi der echten Gicht sind nur schattengebend, wenn sekundäre Kalkeinlagerungen stattgefunden haben.

Cholesteringicht wurde 1939 von LAYANI als akut entzündliches Stadium des chronisch-deformierenden xanthomatösen Rheumatismus beschrieben. In der weiteren Entwicklung führt das Krankheitsbild unter anderem zu Polyarthritiden mit xanthomatösen Knötchen, aus denen man charakteristische Schaumzellen und doppeltbrechende Körper gewinnen kann. Hydrocortisoninjektionen können die Knötchen zum Verschwinden bringen (KUZELL und GAUDIN). Es besteht Hypercholesterinämie. Die Cholesterinablagerungen in Gelenknähe können Tophi vortäuschen; so kann z. B. eine Hand bei cholesterinämischer Xanthomatose das Bild der typischen Gichthand darbieten.

Arthritis bei Psoriasis sollte sorgfältig von der Gicht abgegrenzt werden. An den Händen sind hierbei nur die distalen Fingergelenke befallen. Man sollte vor übereilter Stellung der Diagnose Psoriasis daran denken, daß die Gicht häufig das Bild Arthritis plus Ekzem bietet und entsprechende Untersuchungen in die Wege leiten.

THERAPIE DER GICHT

Beim akuten Gichtanfall ist, entsprechend den oben beschriebenen Symptomen, absolute Bettruhe indiziert. Bei einem schweren Anfall kann leichte Berührung des betroffenen Gelenks bei der Untersuchung, ja sogar nur geringfügige Erschütterung, z. B. durch Betreten des Raumes, erneute heftigste Schmerzen auslösen. Das betroffene Gelenk sollte geschient und in Watte gepackt werden. Des weiteren ist die medikamentöse Coupierung des akuten Anfalls vorzunehmen und - mindestens sofern es sich bereits um den zweiten oder dritten Anfall handelt - anschließend eine Dauertherapie medikamentöser und diätetischer Art einzuleiten. Hierbei hängt viel davon ab, daß dem Patienten klargemacht wird, daß er einer lebenslänglichen Behandlung bedarf, um dem Fortschreiten des Krankheitsbildes Einhalt zu gebieten.

Was die medikamentöse Behandlung der Gicht anlangt, so muß man natürlich zur Behandlung des akuten Gichtanfalls andere Wege begehen als für die Dauertherapie der chronischen Erkrankung. Von "causaler Therapie" dürfte man strenggenommen hier überhaupt nicht sprechen, jedoch dient die Dauertherapie in erster Linie dem Abbau und der Mobilisierung der Uratablagerungen und der Senkung des Serum-Harnsäurespiegels und in zweiter Linie der Verhinderung nachfolgender Anfälle, während die Behandlung im akuten Anfall vorwiegend die symptomatische Coupierung der entsprechenden Erscheinungen zum Ziele hat.

Die Behandlung der sekundären Gicht ist im wesentlichen dieselbe wie die der primären Gicht, jedoch sind bei ersterer mehr Vorsichtsmaßregeln zu beachten. Eine rigorose Behandlung der Grundkrankheit kann akute Anfälle auslösen und zur raschen Entwicklung von Tophi führen, auf Grund einer verstärkten Überschwemmung des Blutes mit intermediären Purinen einschließlich dem Stoffwechselendprodukt, der Harnsäure (GUTMAN 1953).

Es soll hier auch speziell vor der Verabreichung von NNR-Hormon-Präparaten und deren synthetischen Verwandten - etwa zur Behandlung einer Leukämie - gewarnt werden, wenn gleichzeitig eine sekundäre Gicht besteht, da von diesen Präparaten sehr variable Auswirkungen auf die Gicht bekannt geworden sind und auf diesem Weg leicht akute Gichtanfälle ausgelöst werden können.

LASTER und MULLER sahen einen konstant erhöhten Spiegel aller geformten Blutelemente nach Splenektomie und eine Hyperurikämie als Folge dieser sich einstellenden gesteigerten Produktion und Destruktion der Blutzellen. Der erste klinische Gichtanfall trat zwei Jahre nach der operativen Entfernung der Milz auf.

Eine zu unvorsichtige Behandlung etwa einer Leukämie oder Polycythämie kann bei sekundärer Gicht auch eine Blockade der Ureteren mit Harnsäure-Kristallen verursachen; dieselbe Gefahr besteht bei der sekundären Gicht in erhöhtem Maß bei Verordnung urivisurischer Medikamente. Diese müssen daher hier besonders vorsichtig dosiert werden und das Austreten der Harnsäure soll durch stark erhöhte Flüssigkeitszufuhr verhindert werden.

ALLEN et al. beschreiben Gicht bei Osteogenesis imperfecta tarda. Die Autoren konnten hier zwar mit Benemid und erhöhter Flüssigkeitszufuhr den Serum-Harnsäure-Spiegel normalisieren, die Gichtarthritisanfälle selbst erwiesen sich jedoch bei Behandlung mit Colchicin, Aspirin und Butazolidin als therapieresistent. ALLEN et al. begründen dies an Hand der durch die Grundkrankheit bedingten Verminderung an Hyaluronidase, die die Ausfällung von Uraten begünstigen soll.

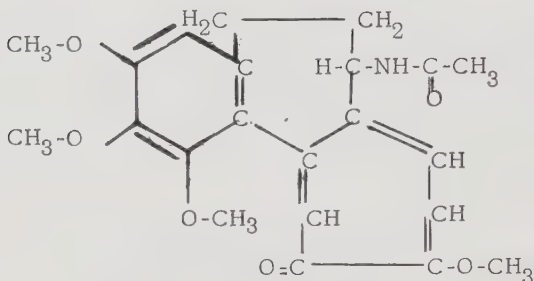
Im übrigen sind für sekundäre Gicht, etwa bei myeloischer Metaplasie, perniziöser Anämie, Leukämie, primärer und sekundärer Polycythämie dieselben Richtlinien gegeben wie für die primäre Gicht. Man kann zur Coupierung der akuten Anfälle Colchicin, Phenylbutazon oder Salicylate unter anderem mit Erfolg verwenden, sofern durch die Grundkrankheit keine Contraindikationen vorliegen.

Grundlegend für die Dauerbehandlung ist auch hier eine purin- und fettarme Diät und besonders wichtig die reichliche Flüssigkeitszufuhr, vor allem während Verabreichung uricosurischer Medikamente.

Es sollen nun die für die Arthritis urica gegebenen Therapiemöglichkeiten im einzelnen besprochen werden.

Colchicin

Bis zur Mitte des vorigen Jahrhunderts war Colchicin, das Alkaloid aus *Colchicum autumnale*, praktisch die einzige Waffe zur Coupierung des akuten Gichtanfalls.



Colchicin.

Es kann auch heute noch als das spezifische Gichtmittel bezeichnet werden, das auch zur Diagnose *ex juvantibus* Verwendung findet und bleibt bei den schweren Anfällen das Mittel der Wahl (SMYTH et al. 1958; ANDERSON).

Die übliche Methode der Verabreichung besteht in der stündlichen Gabe von 0,5 mg bis zum Auftreten akuter Magen-Darm-Störungen, im Ganzen 6-8 mg Gaben, dann nur noch 2-3 mal täglich 0,5 mg. Per os verabreicht man Colchicin am besten in Form von Tabletten oder überzogene Granula. Vinum colchicum ist wegen seiner Unbeständigkeit nicht ratsam. GUTMAN (1953) empfiehlt Colchicin im akuten Anfall in Dosen von 0,5-1 mg alle 2-4 Stunden, gewöhnlich bis zu einer Gesamtdosis von 6-8 mg. HARKAVY sah nach Verabreichung von Colchicin in Höhe von 1,2 mg zweistündlich über drei Dosen bereits einen erheblichen Rückgang der Symptome bei einem Fall von Gicht auf allergischer Basis. Nach HOFFMAN tritt eine Remission bei Verabreichung von 0,5 bis 0,6 mg Colchicin in zwei- bis vierstündigen Abständen meist nach 48 Stunden ein.

Bei Patienten mit empfindlichem Magen-Darm-Trakt kann man Colchicin in Dosen bis zu 1-3 mg i. v. verabreichen. DAVIS und BARTFELD geben Einzeldosen von 0,65 mg Colchicin, das in 1 und 2 ccm-Ampullen aqua dest. aufgelöst ist. Hierbei zeigte sich ein Rückgang von Schmerz und Schwellung manchmal schon innerhalb 5 bis 15 Minuten nach der ersten Injektion. In wenigen Fällen wurden bis zu 8 Injektionen benötigt. Die Autoren warnen vor dem früher gebräuchlichen Standardpräparat, das neben 0,65 mg Colchicin

1 g Natriumjodid und 1 g Natriumsalicylat enthielt, da hier Nebenerscheinungen durch Salicylat- oder Jodidüberempfindlichkeit beobachtet wurden, unter anderem intestinale Hämorrhagie.

Über die Wirkungsweise des Colchicin auf den Gichtanfall besteht noch keine Klarheit. BALLABIO erwähnt eine mögliche Herabsetzung der Harnsäuresynthese, führt jedoch keine Beweise an. HELLMAN bezeichnet Colchicin als starkes Reizmittel der NNR-Aktivität. Da der akute Gichtanfall in einer Phase relativ erniedrigter NNR-Tätigkeit erfolgt, versucht der Autor die Colchicinwirkung auf diese Weise zu erklären. Wenn es sich jedoch allein um eine solche drüsenanregende Wirkung handeln würde, so müßte Colchicin auch andere Krankheiten beeinflussen, die auf ACTH ansprechen.

Es wird empfohlen, Colchicin bei einer ACTH-Therapie des akuten Gichtanfalls gleichzeitig oder anschließend in Dosen von 0,5 mg zwei- bis dreimal täglich zur Verhinderung eines Entzugsrecidivs nach Absetzen des Corticotropin zu geben, eventuell auch in Kombination mit Cortison (SMYTH et al. 1953; WOLFSON et al. 1949; HOFFMAN).

Obwohl Colchicin keinen meßbaren Einfluß auf die Harnsäureausscheidung ausübt, empfehlen doch viele Autoren Colchicin auch als Dauermedikation. Nach HART darf Colchicin in diesem Falle nur dann abgesetzt werden, wenn der Patient mindestens 18 Monate anfallsfrei geblieben ist. Die Dosis bei der Colchicinprophylaxe beträgt 0,5 bis 2,0 mg täglich (GUTMAN und YÜ; GUTMAN 1953). Eine empfehlenswerte Dauertherapie ist die Kombination von Benemid und Colchicin (TALBOTT). Es kommt gelegentlich vor, daß die spezifische Colchicinwirkung im akuten Anfall nachläßt oder ausbleibt, wenn ein Patient jahrelang Colchicin eingenommen hat. Die volle Wirksamkeit stellt sich jedoch nach einem längeren Colchicin-freien Intervall wieder ein.

Nach GUTMAN (1953) besteht bei einem Viertel der Patienten im akuten Anfall eine ungenügende Wirksamkeit des Colchicin, d.h. Schmerzen und Schwellung im betroffenen Gelenk bestehen hier noch wochenlang fort. PHILLIPS beobachtete auf Colchicin lediglich Rückgang der Schmerzhaftigkeit, nicht jedoch Wiederherstellung der Gelenkfunktion. Für diese therapieresistenten Fälle ist es wünschenswert, nach anderen therapeutischen Möglichkeiten Umschau zu halten.

Nicht unerwähnt darf hier bleiben, daß auch schon Todesfälle bei Colchicinbehandlung gesehen wurden (MACLEOD und PHILLIPS). Es lagen dabei Dosierungen bis

zu 13 mg im Ganzen oder weniger vor und es dürfte sich infolgedessen wohl um Hypersensibilität dem Colchicin gegenüber handeln.

Noch in Erprobung findet sich ein weiteres Alkaloid aus *Colchicum autumnale*, das Democolcin oder Colcemid, das als stark wirksame cytostatische Substanz bekannt ist. Die Indikationsbreite deckt sich im wesentlichen mit der des Colchicin. Intravenöse Gaben von 1-4 mg dieser Substanz brachten bei 75 % der Patienten guten Erfolg. Als Nebenerscheinungen zeigten sich Diarrhoen und vereinzelt Phlebitiden (KUZELL et al. 1955; SMYTH et al. 1958).

ACTH und NNR-Hormon-Präparate

Über die Rolle der NNR beim akuten Gichtanfall liegen die verschiedensten Aussagen vor. Bekannt ist die Tatsache, daß Corticotropin einerseits imstande ist, den akuten Gichtanfall zu beenden, daß andererseits nach Absetzen des Präparates ein "Entzugsrecidiv" auftreten kann. HELLMAN konnte als erster die Wirksamkeit des ACTH als therapeutisches und provokatorisches Agens bei der Gicht herausstellen. Der therapeutische Wert des ACTH wurde durch viele Autoren bestätigt (SHES und STONE; McEWEN und BUNIM; MARGOLIS und CAPLAN; TALBOTT und LOCKIE). Die Dosierung liegt im allgemeinen bei Mengen von 40-80 I. E. alle 12-24 Std. i. m. verabreicht. Nach GUTMAN (1953) genügt in leichteren Fällen eine einzige Injektion von 100 mg ACTH in der langwirkenden Gel-Form zur Beendigung des akuten Anfalls. Ein Versagen der ACTH-Therapie beruht nach HART auf einer nicht genügend hohen Dosierung.

Nach HELLMAN werden die Gichtanfälle durch gesteigerte NNR-Aktivität im Sinne einer Alarm-Reaktion hervorgerufen, meist durch unspezifische Stimuli (Operation, Fremdeiweißtherapie, Röntgenstrahlen und ähnliches). Anschließend soll im Anfall selbst eine Phase erniedrigter NNR-Tätigkeit vorliegen. Es ist daher verständlich, daß sich nach Beendigung der ACTH-Therapie auf Grund der neuerdings reaktiv erniedrigten NNR-Tätigkeit ein Entzugsrecidiv des Gichtanfalls einstellen kann.

Nach BALLABIO wirken ACTH, Cortison und seine Derivate bei der Gicht im antipermeablen, antimitotischen und cytostatischen Sinn. Der Autor ist nicht in der Lage, eine Stoffwechselwirkung auszuschließen, hält diese jedoch nicht für ausreichend, um den tatsächlichen therapeutischen Erfolg damit zu erklären. ROBINSON et al. zeigten, daß während ACTH-Verabreichung beim Stoffwech-

selgesunden die Urat-Ausscheidung ansteigt, nach Absetzen des ACTH absinkt, um sich am 5. Tag post injectionem zu normalisieren. Beim Gichtpatienten fanden die Autoren zusätzlich ein Absinken der Blutharnsäure während der ACTH-Gabe.

THANNHAUSER zählt ACTH zu den Präparaten, die die tubuläre Rückresorption der Harnsäure hemmen. Dem stehen die Befunde von ANTONACI gegenüber, der während Cortison-Verabreichung eine niedrigere Gesamtharnsäureausscheidung fand als im Leerversuch. ANTONACI lehnt eine Förderung der Harnsäureausscheidung durch die NNR-Präparate ab; diese greifen nach seiner Meinung in den Prozeß der Nucleinsäure-Synthese ein.

Um das Entzugsrecidiv nach Absetzen des ACTH zu verhindern, hat es sich als günstig erwiesen, den Patienten zusätzlich Colchicin zu verabreichen (HOFFMAN; LEOPOLD; SMYTH et al. 1958). WOLFSON et al. (1949) geben meist eine einzige ACTH-Injektion von 50 mg; manchmal ist eine zweite und dritte Dosis in 6 Std. -Abständen nach der ersten Injektion notwendig. Die Colchicin-Gaben begannen die Autoren entweder gleichzeitig mit der ACTH-Injektion oder vier Stunden nach der letzten ACTH-Dosis. Colchicin wurde dann bis zur Toleranzgrenze verabreicht und noch mindestens zwei Wochen lang unter der Toleranzgrenze bleibend weitergegeben. Dieses Behandlungsschema wird von vielen Autoren als beste Behandlungsmöglichkeit im akuten Anfall bezeichnet.

Nach SMYTH et al. (1958) ist bei therapieresistenten akuten Gichtfällen auch die Kombination von ACTH und Phenylbutazon zu empfehlen.

Weniger eindeutig sind die Behandlungserfolge mit NNR-Hormonen oder entsprechenden synthetischen Steroiden. BATTERMAN und TRAEGER berichten über ein Ansteigen der Blutharnsäure bei mehreren Patienten, die über 30 bis 60 Wochen wegen rheumatischer Arthritis täglich 100 mg Cortison oral erhielten. Bei einem dieser Patienten trat nach 45 Wochen ständiger Cortisonverabreichung erstmals ein akuter Gichtanfall bei einem Blutharnsäurespiegel von 7,3 mg% auf.

Die Tatsache, daß Cortison u. U. imstande ist, die akuten Erscheinungen der Gicht noch zu verstärken, könnte darauf zurückgeführt werden, daß exogenes Cortison die Hypophysenproduktion des Corticotropin und damit auch die Hydrocortisonproduktion der NNR hemmt. Es läßt sich denken, daß bei der teilweise unterschiedlichen Wirkungsweise des Cortison und Hydrocortison auf Wasser- und Elektrolythaushalt sich auch im Hinblick auf die Gicht voneinander abwei-

chende und vielleicht sogar antagonistische Auswirkungen aufdecken lassen.

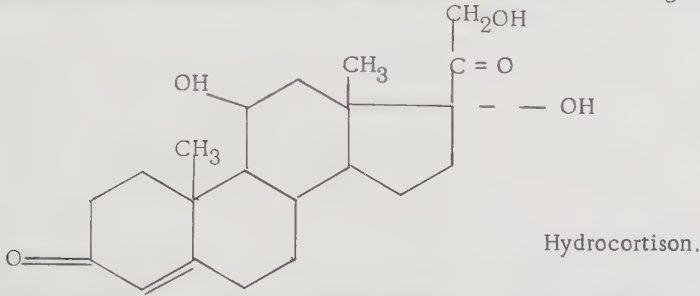
Andererseits berichtet ANDERSON über Unterdrückung der Gichtsymptome bei einem Patienten durch prolongierte tägliche Verabreichung von Cortison. Der 41jährige Patient litt unter recidivierenden heftigen Gichtanfällen, die mit Colchicin nicht mehr zu beherrschen waren. Die Cortisontherapie wurde mit 300 mg täglich begonnen; es zeigte sich eine ansteigende Wirksamkeit des Medikaments im Laufe der Zeit. Drei Monate später wurde auf eine Dauertherapie von 50 mg täglich per os, in 2 Dosen aufgeteilt zurückgegangen. Milde Arthritis anfälle, die anfangs noch interkurrent aufgetreten waren, konnten durch zusätzliche Verabreichung nicht toxischer Mengen von Colchicin coupiert werden. Die Cortisontherapie war zur Zeit der Veröffentlichung über 22 Monate fortgeführt worden. Es hatten sich keine wesentlichen Veränderungen im Serum-Harnsäurespiegel gezeigt, der zwischen 7 und 10 mg% schwankte. Tophi an den Händen verschwanden langsam aber vollständig, ein anfangs sehr heftiger Heuschnupfen ging zurück. Der Autor bezeichnet das Cortison in diesem Falle als ein uricosurisches Agens, das imstande ist, die ausgefallenen Bestandteile des "miscible uric acid pool" zu mobilisieren und auszuscheiden, ohne dabei eine nennenswerte Änderung in der Konzentration der zirkulierenden Harnsäure zu bewirken.

BONGINI et al. bezeichnen Prednison als gutes Therapeuticum für die akute Gicht wobei sie besonders die antipyretische und analgetische Wirkung hervorheben. Sie berichten weiter über eine Senkung des Blut-Harnsäurespiegels bei einem und über eine erhöhte Harnsäureausscheidung bei einem zweiten Patienten.

HART empfiehlt für die Behandlung des akuten Gichtanfalls neben ACTH sowohl die NNR-Hormone Cortison und Hydrocortison und deren synthetische Verwandte Prednison und Prednisolon und führt Versager auf eine nicht hoch genug gewählte Dosierung zurück. Er gibt z. B. für Cortison als Anfangsdosis 300 mg pro die an. Nach SMYTH et al. (1958) erweist sich die Cortisontherapie dann als günstig, wenn zur Verhinderung eines Entzugsrecidivs Colchicin oder Phenylbutazon gegeben werden.

Nach KUZELL et al. (1955) ist von der oralen Therapie mit Cortison, Hydrocortison und Metacortandrin abzusehen, da diese Präparate nur selten helfen und oft verschlechtern. So berichten z. B. ALLEN et al., daß bei einem Fall von Gicht bei Osteogenesis imperfecta tarda mit Salicyl-Hydrocortison kein Erfolg erzielt werden konnte.

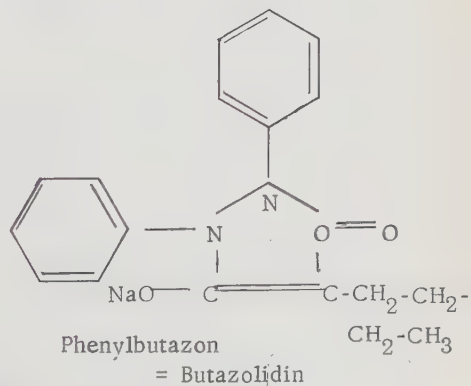
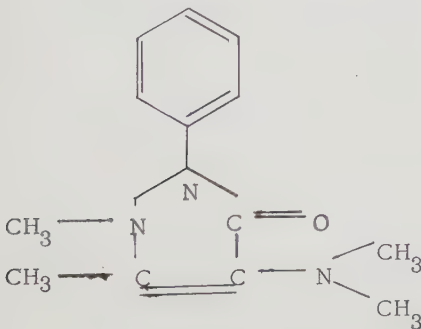
Als Zusatz zu der Allgemeintherapie kann Hydrocortison lokal in das entzündete Gichtgelenk oder in die betroffene Sehnenscheide injiziert werden (KUZZELL et al. 1955; SMYTH et al. 1958). Man sieht hier oft eine dramatisch einsetzende Besserung, darf sich dadurch aber nicht verleiten lassen, die Allgemeintherapie



zu vernachlässigen. Die lokale Anwendung des Hydrocortison dürfte besonders bei der Entzündung in der Umgebung größerer Tophi indiziert sein.

Phenylbutazon = Butazolidin

FENZ berichtete erstmals über die günstige Wirkung von Irgapyrin bei 5 Gichtfällen. KUZZELL et al. (1952) zogen Vergleiche zwischen der Wirksamkeit des Irgapyrin und seinem Bestandteil Phenylbutazon. Unter 20 Patienten zeigten 13 gleiche Besserung, 4 sprachen besser auf Phenylbutazon und 3 besser auf Irgapyrin an. LÖFFLER und KOLLER empfehlen sowohl Irgapyrin wie Phenylbutazon als wirksamste Medikamente im akuten Gichtanfall.



Irgapyrin = Butapyrin = $\begin{cases} \text{Phenylbutazon} \\ \text{ (= Butazolidin)} \\ \text{plus Aminopyrin} \end{cases}$

(Europa) (Amerika)

Es wurde dann dazu übergegangen, das Phenylbutazon, das wegen seiner antiphlogistischen Wirkung bei rheumatischen Erkrankungen in Gebrauch ist, allein zur Behandlung der Gicht zu verwenden. Dieses Medikament vermag sowohl den akuten Anfall zu coupieren, wie auch bei genügend hoher Dosierung den Harnsäurespiegel zu senken. Mit Hilfe isotonen-markierter Harnsäure zeigten BISHOP et al. (1954), daß Phenylbutazon Uricosurie herbeiführt, und zwar bei erhöhtem Harnsäurespiegel; 2955 wiesen BISHOP und PFAFF die Uricosurie durch Phenylbutazon auch beim Gesunden nach. Allerdings ist nach SIROTA und YÜ, sowie nach YÜ et al. (1953, 1956) eine Uraturie erst bei einer Plasmakonzentration an Phenylbutazon von 10 mg pro 100 ccm feststellbar. Die Autoren zeigten durch Clearance-Untersuchungen, daß Phenylbutazon infolge einer Hemmung der tubulären Rückresorption von Urat uricosurisch wirkt. Außerdem ruft Phenylbutazon in der entsprechenden Dosierung eine Na- und Cl-Retention hervor; es hindert den tubulären Transport von PAH, ohne die glomeruläre Filtrationsrate zu beeinflussen.

Gleichzeitige Verabreichung von Phenylbutazon und Benemid zeigten keine Beeinträchtigung der Wirksamkeit des entsprechenden Medikamentes. Allerdings ist die Steigerung der Harn-Uratausscheidung durch äquivalente Dosen von Benemid weitaus stärker als die des Phenylbutazon.

DELFEL und GRIFFIN verwendeten das radioaktive Phosphorisotop P^{32} , um die Wirkung von Phenylbutazon auf den Nucleinsäure-Stoffwechsel bei Ratten zu untersuchen. Sie konnten zeigen, daß unter dem Einfluß dieses Medikaments eine gesteigerte Ribonucleinsäuresynthese besteht und daß eine Verzögerung im Abbau der untersuchten Nucleinsäuren auftritt. Der Aufschub im Abbau der Nucleinsäuren durch Phenylbutazon könnte den Schlüssel für eine Erklärung seines Wirkungsmechanismus bei der Gicht darstellen. Eine Bestätigung durch ähnliche Experimente auf klinischer Ebene wäre noch wünschenswert.

Ein eventuelles Angreifen des Phenylbutazon an der Hypophysen-NNR-Achse wird von KUZELL et al. (1952) abgelehnt.

Das Anwendungsgebiet des Phenylbutazon liegt nun einerseits in der Therapie des akuten Anfalls (GUTMAN und YÜ; LÖFFLER und KOLLER); es kann unter Umständen schon in 24 Stunden alle Symptome beseitigen (HART). Wichtig ist auch hier, daß mit der Behandlung des akuten Anfalls so zeitig wie möglich begonnen wird. Der Patient, der die Symptome selbst kennt, kann sich selbst behandeln, etwa mit Dosen von 200 mg alle 4 Stunden per os über drei bis vier Gaben täglich bis zum Verschwinden der Symptome, dann ca. eine Woche lang

eine Erhaltungsdosis von 200 bis 400 mg täglich weiterführen. Es sind dann **jedoch** Kontrollen der Leukozytenzahl durchzuführen. Bei starken Anfällen ist es **günstiger**, die initiale Behandlung i. m. durchzuführen, mit einer Anfangsdosis von 1 g, gefolgt von oraler Verabreichung von 400 bis 800 mg täglich. KUZELL et al. (1954) fanden bei diesem Behandlungsschema bei 68 Patienten mit akuter Gicht in 93 % vollständige Remission oder gute Besserung, bei 7 % geringe Besserung.

Zur Therapie des akuten Anfalls wird auch die Kombination von ACTH und Cortison mit Phenylbutazon empfohlen (SMYTH et al. 1958).

Auch bei der chronischen Gicht findet Phenylbutazon Verwendung, wenn man damit auch nicht eine bedeutende Senkung des Harnsäurespiegels erzielen kann (YÜ et al. 1953) und auch kein Kleinerwerden der Tophi beobachten kann. Die Schwere nachfolgender Anfälle und ihre Häufigkeit ist **jedoch** unter der Erhaltungstherapie mit Phenylbutazon meist viel geringer als mit Colchicin und Salicylaten. Die Dosis für die Dauerbehandlung beläuft sich auf 100 bis höchstens 600 mg pro Tag. Es wird **empfohlen**, als Dauertherapie eventuell Phenylbutazon mit Benemid zu kombinieren.

Die Häufigkeit toxischer Reaktionen auf Phenylbutazon ist nach KUZELL et al. (1952) bei Gichtpatienten geringer als bei Patienten mit **anderen Erkrankungen**. Unter 200 Gichtpatienten mußte bei 7 % die Medikation wegen Toxizität abgesetzt werden, bei 19 % konnte sie trotz Toxizität fortgesetzt werden, bei 74 % bestand keinerlei Toxizität. Die Komplikationen waren in erster Linie Ödem, Übelkeit, Magenschmerzen, Ausschlag, Schwindel, Augensymptome und Hypertonus.

YÜ et al. untersuchten 1956 das dem Phenylbutazon analoge Präparat 625671 bei Gichtpatienten. Sie fanden einen hervorragenden uricosurischen Effekt, der viel stärker war als der des Phenylbutazon und bereits bei einem Blutspiegel von 1 % einsetzte bei geringerer Na- und Wasserretention. Das Präparat versagte jedoch bei akuten Attacken wie auch in der Prophylaxe akuter Schübe. In ca. 10 % der Fälle wurden Überempfindlichkeitsreaktionen (Hautausschläge) beobachtet. Eine genaue klinische Untersuchung dieses Präparates wäre noch notwendig.

Salicylate

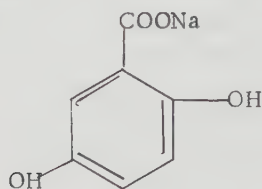
Vor der Einführung des Probenecid wurden die Salicylate häufig zur Behandlung der chronischen Gicht verwendet. (BARTELS; FREYBERG; LANSBURY.)

ROULSEN fand im Tierversuch beim Kaninchen, daß bei künstlich erhöhtem Harnsäurespiegel Salicylsäure durch Hemmung der Harnsäure-Rückresorption in den Tubuli uricosurisch wirkt.

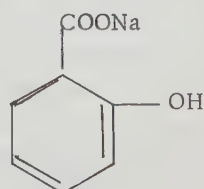
Nach SMYTH et al. (1958) ist es kontraindiziert, die Sylicylsäurederivate bei der Gicht in zu geringer Menge zu geben, da sie in kleinen Dosen zur Retention von Harnsäure führen. Die uricosurische Wirkung tritt erst bei Verabreichung von über 3,6 g täglich ein. MARSON empfiehlt die Dosis von 3-4 g pro Tag um das Auftreten von Anfällen akuter Gichtarthritis zu verhindern und eine Rückbildung der Tophi zu erreichen. Schlechte Verträglichkeit und häufige Nebenwirkungen schränken allerdings die Verwendbarkeit der Salicylate ein. DAVIS und BARTFELD raten von der intravenösen Colchicintherapie in Kombination mit 1 g Na-Sylicylat und 1 g Na-Jodid, wie sie früher üblich war, ab und empfehlen, nur noch gelöstes Colchicin zu verwenden, um Nebenerscheinungen auf Grund einer Salicylat- oder Jodidüberempfindlichkeit auszuschalten und dem Patienten keine zusätzliche Na-Belastung zuzumuten.

Während von HART auf deutscher Seite die Salicylattherapie noch für den akuten Anfall und für die Therapie der chronischen Gicht angegeben wird, ist man von der Behandlung des akuten Anfalls mit Salicylaten allgemein abgegangen; sie dürften lediglich bei sehr leichten Anfällen wirksam sein.

Es ist erwähnenswert, daß die Salicylate, obwohl sie selbst gute uricosurische Medikamente sind, die uricosurische Wirkung von Probenecid vollständig aufheben. Eine Kombination der beiden Präparate ist demnach verfehlt (HOFFMAN; SMYTH et al. 1958),



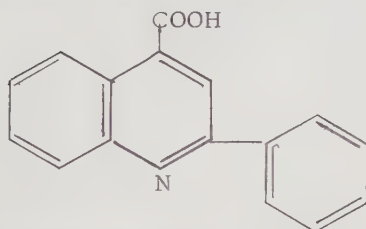
Na-Gentisat



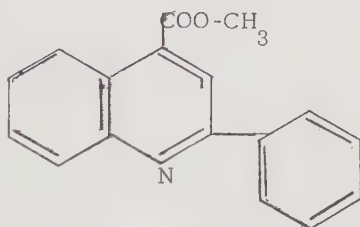
Na-Salicylat

Eine dem Na-Salicylat entsprechende Wirkung weist das Na-Gentisat auf. BATTERMAN und TRAEGER berichten über Erfolge bei Patienten mit steroid-induzierter Gicht. Mit Gaben von 1-2 g Na-Gentisat täglich konnten sie den erhöhten Blutharnsäurespiegel senken und die arthritischen Beschwerden erleichtern.

Cinchophen = Atophan



Cinchophen = Atophan



Novatophan

Die therapeutische Wirkung des Atophan (Phenylchinolincarbonsäure) bei der Gicht soll einerseits in einer Verminderung der endogen gebildeten Harnsäure, andererseits in einer Förderung der Uricosurie durch Verminderung der tubulären Rückresorption der Harnsäure (THANNHAUSER 1955, 1956) liegen. Die Dosierung beträgt 3 mal 0,5 g täglich, 3 Tage lang, in Pausen verordnet. Atophan wurde bisher gelegentlich in Fällen verabreicht, die sich gegen jegliche andere Behandlung als therapieresistent erwiesen (McCRACKEN et al.; HUEPER). Da jedoch neuerdings eine genügende Auswahl anderer guter Gichtmittel vorliegt, sollte man wegen der starken Lebertoxizität des Präparates von seiner Verwendung absehen (HART). LENZER et al. berichten über einen Todesfall an akuter gelber Leberatrophie, 12 Tage nach Einnahme von 2 g Cinchophen. STENN und MYERS geben einen Überblick über fünf Fälle von Agranulocytose nach Cinchophen und fügen einen eigenen Fall hinzu. Der Patient hatte einen Monat lang täglich 1,5 g Cinchophen eingenommen. Ein Blutbild ergab 1200 Leuko bei drei Neutrophilen; der Patient erholte sich gut.

Außerdem hat Atophan lokal reizende Wirkung und kann Dyspepsie erzeugen.

Nach HUEPER ist es grundsätzlich kontraindiziert, Cinchophen bei gewöhnlichen Erkältungen oder Neuritiden zu geben, die mit weniger gefährlichen Medika-

menten gebessert werden können. Der Autor hält jedoch bei therapieresistenten rheumatischen Erkrankungen und Gicht die Cinchophen-Therapie unter Beachtung geeigneter Vorsichtsmaßnahmen für vertretbar.

Bei Novatophan, dem Methylester des Atophan, sind die toxischen Reaktionen seltener.

Es wird empfohlen, gleichzeitig mit Atophan Na-Bicarbonat bis zu 10 g am Tag zu verabreichen, um eine Ansammlung der ausgeschiedenen Urate in Niere und Blase zu vermeiden. Jedoch sollten auch Na-Bicarbonat-Gaben in hohen Dosen nicht zu lange fortgeführt werden: GUTMAN und YÜ sahen bei einem 66jährigen Mann nach protrahierter Na-Bicarbonat-Therapie geistige Desorientiertheit infolge Alkalose.

Cinchoninsäure-Derivate

Eine ausgesprochene Besserung der Gichtarthritis sahen SIMSON und BUNIM durch HPC (= 3-Hydroxy-2-Phenylcinchoninic-Acid) bei 4 Patienten. Drei Fälle reagierten ebenso zufriedenstellend wie auf Colchicin, bei dem vierten gingen die Symptome unter Colchicin rascher zurück. Die verwendeten Dosen schwankten zwischen 20 und 40 mg/kg Körpergewicht. Ein Patient entwickelte Azotämie bei herabgesetzter Nierenfunktion, nach Absetzen des Präparates trat Besserung ein. - Die Derivate der Cinchoninsäure sind für allgemeine klinische Zwecke noch nicht verfügbar.

Antikoagulantien

HOWE et al. hatten bei einem Patienten mit Herzinfarkt bei gleichzeitigen rheumatischen Erscheinungen erstmals antirheumatische Wirkung von Heparin und Paritol-C beobachtet. Sie versuchten daraufhin die therapeutische Verwendung der Präparate bei rheumatischen Erkrankungen und Gicht. Die Erfolge bei akuter Gichtarthritis waren hundertprozentig und überzeugender als diejenigen bei akuter rheumatischer Arthritis. Es handelte sich um fünf Fälle nicht tophöser akuter Gichtarthritis; ein Patient erhielt Heparin subcutan 100-200 mg alle Stunde über acht Tage. Man sah vollständige Remission innerhalb von 36 Stunden. Die übrigen vier Patienten erhielten Paritol-C alle 12 Stunden 3-4 mg/kg Körpergewicht 1 1/2 bis 4 Tage lang; die vollständige Remission

trat innerhalb von 1-4 Tagen ein. Drei von diesen Gichtpatienten waren therapieresistent gegen Colchicin und Salicylate gewesen. Ein Fall zeigte ein Recidiv einen Monat nach der ersten Behandlungsserie mit Paritol-C, zeigte aber erneut günstiges Ansprechen auf das Präparat. - Man fand keine bedeutende Veränderung in der Serum-Harnsäure und in der BKS während und nach der Therapie. Bei späteren Untersuchungen wurde noch gefunden, daß geringere Dosen, in größeren Zeitabständen verabreicht, denselben Effekt haben.

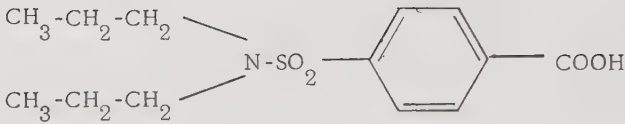
Die Therapieerfolge werden von den Autoren nicht der Antikoagulantien-Wirkung der Drogen zugeschrieben, da die allgemein anerkannten Antikoagulantien-Kontrollwerte nicht erreicht wurden.

SOUGIN-MIBASHAN und HORWITZ berichten über uricosurische Wirkung von Tromexan. Nach Meinung der Autoren liegt hier eine reversible Hemmung der tubulären Uratrückresorption mit entsprechender Erhöhung der Urat-Clearance vor. Die uricosurische Wirkung des Tromexan scheint derjenigen des Probenecid nach den vorliegenden Angaben ebenbürtig zu sein. - Es wäre natürlich wünschenswert, hier Präparate zu finden, die bei einem gleichen therapeutischen Effekt bezüglich der Gicht keinen Einfluß auf die Blutgerinnung haben.

Benemid = Probenecid

WOLFSON et al. machten 1948 die Beobachtung, daß Caronamid (Carinamid) bei der Gicht eine uricosurische Wirkung aufweist. Das Caronamid ist ein Mittel zur Hemmung des renalen tubulären Austausches, das die tubuläre Ausscheidung von Penicillin, Para-Amino-Salicylsäure und Para-Amino-Hippursäure unterdrückt und damit einen entsprechenden Spiegel der Präparate aufrechterhalten imstande ist. Gleichzeitig hindert das Caronamid den tubulären Austausch in der umgekehrten Richtung, augenscheinlich durch Hemmung einer Enzymwirkung, die beiden Austauschvorgängen gemeinsam ist (HOFFMAN). Der Nachteil des Caronamid war die Tatsache, daß es in Dosen von 16-24 g täglich verabreicht werden mußte, um den gewünschten therapeutischen Erfolg zu erreichen.

So bedeutete es denn einen großen Fortschritt, als man zur Verwendung des Probenecid (= Benemid) übergehen konnte, das bei einer Dosierung von 0,5 - 2 g pro Tag pharmakologisch genau dieselben Erfolge zeitigt. - Es muß betont werden, daß Probenecid (ein Sulfonamid) für die Behandlung der akuten Gicht nicht in Frage kommt; das Präparat ist nicht in der Lage, die akute Gicht-



Probenecid = Benemid

arthritis zu beeinflussen, es wirkt weder entzündungswidrig noch analgetisch (ALLEN et al.; HART). Zu Beginn der Behandlung ist es möglich, daß Probenecid auf einem bisher nicht verständlichen Weg akute Anfälle auszulösen vermag. HOFFMAN empfiehlt deshalb, die Anfangsdosis niedrig zu halten und in den ersten Wochen nur 0,5 g täglich zu verabreichen und mit Colchicin zu kombinieren. Wenn auf diese Weise die ersten Wochen anfallsfrei überbrückt worden sind, steigert HOFFMAN die Dosis auf 0,75 bis 1,0 g täglich. Bei konstanter Durchführung dieser Therapie wird man fortschreitende Besserung des Allgemeinbefindens bemerken. Es tritt nicht nur eine Senkung des Harnsäurespiegels - in den meisten Fällen bis zur Norm - ein; auch die vorliegenden Uratablagerungen werden fortschreitend reduziert. Die röntgenologisch nachweisbaren Knochen- und Gelenksveränderungen nehmen ab; schmerzhaft unbewegliche Gelenke gewinnen ihre Motilität zurück, vorher bettlägerige Patienten werden arbeitsfähig.

TALBOTT verfügt über Beobachtungen an Patienten, die über mehrere Jahre unter ständiger Benemid-Therapie, kombiniert mit Colchicin, standen. Der Autor verschreibt bei Patienten mit schwerer chronischer tophöser Gicht 1,5 bis 2,0 g Benemid täglich, bei leichteren Fällen 1,0 g täglich. Nach TALBOTT sollte gleichzeitig Colchicin verabreicht werden, in schweren Fällen 1,0 - 1,5 mg täglich, in mittleren Fällen 0,5 - 1,0 mg täglich, in leichten Fällen nur wenige mg Colchicin pro Monat. Gleichzeitig mit der Benemid-Verabreichung empfiehlt TALBOTT hohe Flüssigkeitszufuhr, möglichst in Form von Brunnenwasser, um den Niederschlag von Uraten in den Nierentubuli zu verhindern; die tägliche Ausscheidung sollte 2 l Urin mindestens betragen. Der Autor schlägt vor, diese Therapie unbegrenzt fortzuführen. Er konnte damit viele Patienten, die vorher über Jahrzehnte mehrere Wochen oder Monate im Jahr durch ihre Gichtarthritis verloren hatten, soweit bringen, daß sie bei fast normalisiertem Harnsäurespiegel ständig anfallsfrei blieben, oder daß eventuelle Gichtanfälle auf ein so geringes Maß reduziert wurden, daß nicht einmal die Arbeitsfähigkeit des Patienten dadurch beeinträchtigt war.

Außer der Kombination von Probenecid mit Colchicin wird von SMYTH et al. (1958) die gleichzeitige Verabreichung von Benemid und Phenylbutazon vorgeschlagen. Die Benemid-Wirkung wird durch Phenylbutazon nicht beeinträchtigt (SIPOTA und YÜ). Während TALBOTT Phenylbutazon zur Dauerbehandlung wegen zu hoher Toxizität ablehnt, wird die Kombination von Phenylbutazon plus Probenecid von KUZELL et al. 1955 als weitaus beste Gichttherapie bezeichnet.

Es erhebt sich die Frage, ob Benemid auch bei Patienten mit Nierenbeteiligung verwendbar ist, oder ob es hier zusätzlichen Schaden anrichten kann. Da ein erheblicher Prozentsatz der Gichtkranken in fortgeschrittenen Stadien Nierenschäden aufweisen, ist diese Frage von erheblicher Bedeutung. Nach den Beobachtungen TALBOTTS ist Benemid selbst dann noch indiziert, wenn eine Erhöhung des Rest-Stickstoff vorliegt; es haben sich nie nachteilige Auswirkungen gezeigt. PHILLIPS berichtet über einen Fall von vollständiger Ausheilung einer Niereninsuffizienz bei Gicht unter Probenecid-Therapie. Der Patient zeigte vor Beginn der Behandlung im Volhardschen Konzentrationsversuch nur einen Anstieg bis auf 1010; die Phenolretentionszeit war 15 % in der ersten und 66 % in der ersten und zweiten Stunde; der Serum-Harnsäurespiegel betrug 11 mg%, es zeigte sich Abgang von Harnsäuresteinen. Der Patient wurde unter Dauermedikation von 1,0 g Probenecid pro die gesetzt. Die drei Jahre später erstmals durchgeführte Kontrolluntersuchung zeigte völlige Wiederherstellung der Nierenfunktion; es waren zwischenzeitlich keine weiteren Harnsäuresteine abgegangen, der Serum-Harnsäurespiegel betrug 6 mg%. Der Autor betont, daß es zur Erreichung so guter Ergebnisse notwendig sei, eine entsprechende Benemidbehandlung noch im ersten Stadium der Natrium-Uratablagerung in der Niere durchzuführen, also vor dem Einsetzen sekundärer Gefäßalterationen.

GUTMAN und YÜ warnen davor, die uricosurischen Mittel über seinen zu kurzen Zeitraum zu verabreichen, da sich sonst nach Weglassen derselben eine kompensatorische Periode von Harnsäure-Retention einstellt.

Nebenwirkungen der Probenecidverabreichung wurden von GUTMAN und YÜ bei 41 von 120 Patienten beobachtet, werden aber größtenteils auf allzu hohe Dosierung zurückgeführt. Leber- oder Knochenmarkserkrankung sahen die Autoren in keinem Fall, auch bei vierjähriger Beobachtung nicht. GUTMAN und YÜ verabreichten bei 10 % ihrer Patienten 0,5 g täglich, bei 50 % 1,0 g täglich, bei 25 % 1,5-2,0 g täglich, bei 15 % 2,5-3,0 g täglich. An Nebenwirkungen entfielen auf Magen-Darm-Störungen 19 Fälle, Nierenkolik oder Harnsäuregrieß 15 Fälle, Erregung von akuter Gichtarthritis 13 Fälle, Medikamentallergie

6 Fälle. Absetzen des Medikamentes wurde in 14 Fällen notwendig und zwar bei fünf Patienten wegen Sodbrennen, bei 4 Patienten wegen allergischem Hautausschlag und bei 5 Patienten wegen Nierenkolik. Ähnliche Beschwerden stellten KUZELL et al. 1955 bei 20 von 40 Patienten fest; die Autoren geben an, daß sie in 13 Fällen aus diesen Gründen das Medikament absetzen mußten.

Nach TALBOTT sind die durch Benemid verursachten Nebenwirkungen klinisch unbedeutend. Magen-Darm-Störungen können durch Verabreichen während der Mahlzeiten verhindert werden; Hautausschlag beobachtete TALBOTT nur bei 2 Patienten, bei einem konnte die Therapie nach kurzer Unterbrechung ohne Auftreten neuerlicher Hauterscheinungen wieder aufgenommen werden. Nach TALBOTT soll auch die Häufigkeit akuter Anfälle bei Beginn der Benemid-Behandlung nicht größer sein als sonst; Benemid wird also als Ursache für Arthritis-recidive abgelehnt. Da Benemid einen leichten Anstieg in der Na und Cl-Clearance bewirkt (SIROTA et al. 1952), könnte durch die Daueranwendung des Präparates eine Salzverarmung entstehen. BRONSKY et al. konnten jedoch bei Untersuchungen über die Diurese-Beeinflussung durch Benemid keine Hyponatriämie feststellen.

FOULSEN fand bei experimentellen Untersuchungen am Kaninchen, daß Probenecid sowohl die tubuläre Harnsäure-Sekretion wie auch die tubuläre Harnsäure-Rückresorption hemmt, während die Glomerulusfiltration der Harnsäure durch die Droge unbeeinflusst bleibt.

Nach HOFFMAN beträgt die tubuläre Rückresorption der Harnsäure beim Menschen 90 %; die uricosurische Wirkung des Probenecid beruht also lediglich auf der Hemmung der Rückresorption der Harnsäure. CRONE und LASSEN fanden bei normalen Personen einen Rückgang der prozentualen Rückresorption der Harnsäure von durchschnittlich 36 % auf 74 % nach einer Gabe von 2,0 g Probenecid.

Während nach BALLABIO durch Benemid die Harnsäure-Ausscheidung erhöht und die Harnsäurebildung bis zur Normalisierung vermindert werden soll, geben CRONE und LASSEN an, daß nach der Probenecidverabreichung die Harnsäureproduktion bei der Hälfte der Versuchspersonen zunimmt. Die Autoren deuten dies als Gewebsreaktion auf Probenecid.

Nach dem heutigen Stand der Erfahrungen ist das Probenecid auf Grund seiner guten uricosurischen Wirkung und seiner geringen Toxizität das geeignetste Mittel zur Dauertherapie der Gicht und in dieser Hinsicht dem Phenylbutazon weit überlegen (YÜ et al. 1953). Die eventuellen Nebenwirkungen lassen sich großen-

teils bei Beachtung geeigneter Vorsichtsmaßnahmen vermeiden. Obwohl bei der nicht tophösen Gicht die guten Ergebnisse der Benemidtherapie nicht so auffällig zu demonstrieren sind - GUTMAN konnte 1951 Rechenschaft ablegen über 75 g zusätzlich ausgeschiedene Harnsäure in 5 Monaten -, so ist auch in diesen Fällen die protrahierte Verabreichung kleiner Dosen von Benemid zu empfehlen.

Obwohl die Salicylate selbst auch gute uricosurische Mittel sind, muß erwähnt werden, daß sie die uricosurische Wirkung des Probenecid völlig aufheben (PASCALE et al.). Warum diese Mittel, anstatt synergistisch zu wirken, Antagonisten sind, ist bisher noch nicht erklärbar.

Longacid

Das Longacid der Cassella-Farbwerke ist chemisch p-Carboxybenzolsulfodiaethylamid. Gleich dem Benemid dient es zur Verzögerung und Hemmung der Ausscheidung von Penicillin und PAS. In Dosen bis zu 3,5 g pro Tag führt Longacid zu deutlichem Anstieg der Harnsäureausscheidung und erheblichem Absinken der Serum-Harnsäure. Nach GAMP eignet sich Longacid in derselben Dosierung wie Benemid als wirksames uricosurisches Mittel zur Dauerbehandlung der chronischen Gicht.

Chirurgische Eingriffe

Während früher empfohlen wurde, bezüglich der chirurgischen Entfernung störender subcutaner Tophi oder funktionsloser Finger und Zehen nicht zu zögern (TALBOTT und LOCKIE), neigt man heute auf Grund der ausgedehnteren Möglichkeiten einer wirkungsvollen Dauertherapie mit den uricosurischen Medikamenten zur konservativen Therapie.

Die chirurgische Amputation von Zehen, Fingern oder deren Gliedmaßen wird heute abgelehnt (GUTMAN und YÜ). SMYTH et al. (1958) empfehlen den chirurgischen Eingriff nur für große oder ulcerierte Tophi.

Operative Eingriffe in Gelenknähe sollten nur nach sorgfältiger Prüfung der Zirkulation im betroffenen Gelenk vorgenommen werden, um das Risiko einer

verzögerten Heilung oder einer Nekrose, die zur Amputation führen könnte, zu vermeiden.

TALBOTT gibt 1957 als Indikation zur Operation große subcutane Tophi an, die unansehnlich sind und kleinere Tophi an Händen und Füßen, die beim Tragen von Handschuhen und Schuhen stören. Auch Tophi, die bei Bewegung Sehnen störend beeinflussen, sind zu entfernen. Nach Entfernung der Tophi aus subcutanem Gewebe ist eine gründliche Curettage durchzuführen, um alle Uratreste auszuräumen, die das postoperative Ergebnis stören könnten. Die Häufigkeit postoperativer Infektionen ist sehr gering. Injektionen von Antibiotica sind deshalb unnötig und zu vermeiden, da sie als auslösende Ursache akuter Gichtarthritisfälle in Frage kommen.

TALBOTT empfiehlt, dem Patienten je drei bis vier Tage vor und nach der Operation täglich 1,5 mg Colchicin zu verabreichen, um einen eventuellen akuten Anfall in der Folge des Operationstraumas zu coupieren.

Bei Gelenkergüssen sollten Punktionen durchgeführt werden und, um Recidive zu verhindern, Druckverbände angelegt werden.

Diät

Während des akuten Anfalls ist eine besondere Beachtung der Diät nicht notwendig, der Patient hat wenig Appetit und wird von sich aus höchstens nach einfachen Speisen verlangen. Man sollte jedoch dafür sorgen, daß er ausreichende Flüssigkeitsmengen zu sich nimmt. Der Genuß kohlenensäurehaltiger Wasser ist zu vermeiden, da diese akute Anfälle auslösen können. Am besten gibt man Brunnenwasser oder kohlenensäurefreie alkalische Wässer.

Auch bei der chronischen Gicht soll der Patient in erster Linie daran gewöhnt werden, ständig reichlich Flüssigkeit zu sich zu nehmen, besonders bei Verabreichung uricosurischer Medikamente, um einen Niederschlag von Harnsäurekristallen in den Harnwegen zu vermeiden. Nach TALBOTT soll davon abgesehen werden, kalorienreiche Getränke, wie zum Beispiel Milch oder Bier zu genießen, da eine Gewichtszunahme durch zusätzliche Kalorienzufuhr vermieden werden soll. Der Genuß von Kaffee, Tee oder Kakao braucht nicht eingeschränkt zu werden, da die enthaltenen Methylderivate der Purine im Körper nicht zu Harnsäure umgebaut werden.

Es wurde früher generell Abstinenz von Alkohol (BARTELS) oder zumindestens starke Einschränkung des Alkoholkonsums (FREYBERG) bei Gicht gefordert. Die Angaben über verschieden starke Tendenz der alkoholischen Getränke, den Krankheitsprozeß zu aktivieren, gehen auseinander; Bier und Rotwein sollen besonders gefährlich, Whisky und Weißwein relativ harmlos sein. Wenn eine Empfindlichkeit bestimmten alkoholischen Getränken gegenüber vorliegt, so weiß der Patient meist selbst darüber Bescheid und wird natürlich dieses Getränk vermeiden. Nach TALBOTT hängt die Schädlichkeit des Alkohols für die Gichtpatienten mehr von der konsumierten Quantität als von der Qualität ab. Die meisten Gichtpatienten lernen es, die ihnen zuträgliche Alkoholmenge zu erkennen und können vor oder während der Mahlzeiten regelmäßig Alkohol zu sich nehmen, ohne daß sich dadurch die Häufigkeit der Anfälle steigern würde.

Früher hielt man es für notwendig, den Patienten nicht nur purinarmer, sondern auch eiweißbeschränkte Diät zu verabreichen. Es wurde in der Zwischenzeit durch Isotopenuntersuchungen nachgewiesen, daß die Purinkörper im menschlichen Körper aus einfachsten Bausteinen synthetisiert werden und zwar aus Kohlenstoffderivaten der Fette und Kohlenhydrate und dem aus den Proteinen stammenden Stickstoff (GUTMAN 1953; BENEDICT et al. 1949, 1953; BISHOP und TALBOTT 1953). Eine proteinarme Ernährung über lange Zeit kann bei den Gichtpatienten zu einer negativen Stickstoffbilanz und zu Energielosigkeit führen.

TALBOTT konnte Gichtpatienten beobachten, die aus religiösen Gründen monatelang eine purin- und eiweißarme Diät zu sich nahmen und während dieser Zeit längere Perioden akuter Gichtarthritis zu erleiden hatten. Die Patienten wurden dann auf eine in Eiweiß-, Fett- und Kohlehydratgehalt ausgewogene Diät gesetzt und erhielten Colchicin und Benemid, was eine rasche Besserung des klinischen Bildes zur Folge hatte.

GUTMAN und YÜ führten bei 114 Gicht-Patienten Diätversuche durch: Sie gaben eine purin- und fettarme Diät und beschränkten die Eiweißgaben anfänglich auf 60-70 g pro Tag, nur aus Getreide, Kornprodukten, Eiern, Käse, Milch, hülsenfruchtlosen Gemüsen und Früchten stammend, im ganzen 2000 Kal. pro Tag. Nach 10-14 Tagen wurde durchschnittlich ein Harnsäureabfall im Serum von 1,1 mg% festgestellt; zum gleichen Zeitpunkt war die Harnsäureausscheidung im 24-Stunden-Harn um 200-300 mg reduziert. Die Untersuchungen wurden dann weitergeführt unter Zugabe von 60 g Fleisch, Fisch oder Geflügel zur täglichen Diät. Unter gleichzeitiger Verabreichung

uricosurischer Mittel wurde dann jeweils für den betreffenden Patienten die erlaubte Menge an Fleisch, Fisch oder Geflügel geschätzt, meist 60-120 g an einigen Tagen in der Woche.

Eine relativ fettarme Diät ist nicht nur im Hinblick darauf angezeigt, daß es bei den meisten Gichtpatienten notwendig ist, das Gewicht zu reduzieren, sondern wegen der Tatsache, daß fettreiche Kost die renale Ausscheidung der Harnsäure verringert und damit eine Retention verursacht (GUTMAN und YÜ; SMYTH et al. 1953). Auch sollen keine zu strengen Fastenkuren durchgeführt werden, die den Patienten dazu zwingen würden, sein eigenes Fett zu rasch zu verbrennen, was ebenso die Uratausscheidung verzögern würde.

GERTLER et al. stellten bei gesunden Versuchspersonen fest, daß kein Zusammenhang zwischen den eingeführten Purinen und dem Spiegel der Serum-Harnsäure bestehen soll. Beim Gichtpatienten kann jedoch die Zuführung von Purinen, z. B. in Form einer Thymusmahlzeit, leicht einen akuten Anfall induzieren.

Deshalb wird allgemein neben der Reduktion der Fettzufuhr eine streng purinarme Diät gefordert (SMYTH et al. 1953; ANDERSON; TALBOTT). In hohem Maße purinhaltig sind in erster Linie gewisse tierische Organe wie Thymus (Bries), Leber, Pankreas, Nieren, Milz, Lunge, Hirn; zu vermeiden sind auch Fleischextrakte, außerdem bestimmte Fische wie Anchovis, Sardellen, Sardinen, Sprotten, Heringe.

Es sollen auch durch Spargel und einige andere Gemüse akute Gichtanfälle ausgelöst werden können. Dazu gehören nach KUZELL und GAUDIN auch Blumenkohl, Rosenkohl, sonstige Kohlarten, Knoblauch, Rhabarber, Spinat, Zwiebeln, und an rohen Früchten besonders Aprikosen, Pfirsiche und Trauben. Der Patient weiß hierüber meist selbst Bescheid und wird die entsprechenden Nahrungsmittel von sich aus vermeiden.

Einer Sonderbehandlung bedürfen jene Gichtanfälle, die als allergische Reaktion erkannt worden sind. Gleichzeitiger Heuschnupfen, Asthma oder Urticaria können Hinweise auf diese Tatsache geben. GUDZENT entwickelte Testlösungen aus Nahrungsmitteln, um nach Erkennen des Allergens eine entsprechende Desensibilisierung durchführen zu können oder mindestens die betreffenden Nahrungsmittel aus dem Speiseplan zu eliminieren; die Erfolge waren wechselnd. WIDAL führte mit den Weinsorten, die von seinen Patienten nicht vertragen wurden, cutane Impfungen durch und sah Überempfindlichkeitsreaktionen. Der Autor nahm Proteinsubstanzen, die bei der Klärung des Weins verwendet werden, als Gichtallergene an.

Während die mögliche allergische Natur der Gicht sonst allgemein von amerikanischer Seite keine Beachtung findet - GUTMAN und YÜ sahen bei Versuchen, akute Gichtanfälle mit Antihistaminica zu lindern, keine Erfolge -, weist HARKAVY die allergische Natur der Gichtanfälle bei drei Patienten nach:

Ein Patient zeigte Überempfindlichkeit gegenüber bestimmten Pollen, unter anderem denen des Weizens. Er blieb nach Abschluß der Pollensaison und unter weizenfreier Diät anfallsfrei. - Ein weiterer Patient, der gleichzeitig Heuschnupfen und Asthma bronchiale hatte, war gegen Getreide- und Baumpollen sowie gegen bestimmte Nahrungsmittel überempfindlich; es wurde versucht, ihn mit Pollenextrakten zu desensibilisieren; Injektionen in Überdosis lösten jedoch jeweils Anfälle aus. - Der dritte Fall war eine Patientin mit Heufieber, vasomotorischer Rhinitis und Arthritis urica (Arthritis und Asthma in der Familiengeschichte). Als Allergene fand HARKAVY bestimmte Pollen, Pockenimpfung und Milch. Immunisierung gegen die Pollen und Eliminierung milchhaltiger Nahrungsmittel brachte Besserung.

Da die allergische Genese der akuten Gichtanfälle nur in wenigen Fällen nachgewiesen ist, hat die entsprechende Behandlung vorläufig noch keine allgemeine Gültigkeit.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Gicht ist eine erbliche Stoffwechselkrankheit, die auf vegetativen und endocrinen Fehlsteuerungen beruht. Die Ursache primärer Gicht scheint in einer krankhaften Steigerung der Biosynthese der endogenen Purine zu liegen; für die Genese der sekundären Gicht sind Biosynthese und Abbau der endogenen Nucleinsäuren verantwortlich. Zu den auslösenden Ursachen für akute Gichtanfälle gehören Zufuhr präformierter Nucleoproteine, unspezifischer Stress oder allergische Reaktionen; das Zustandekommen des akuten Anfalls im einzelnen ist jedoch noch in Dunkel gehüllt.

Für die Diagnose der Gicht sind klinische Kriterien von Bedeutung: meist findet man Gicht-Arthritis oder Nierenkoliken (Uratsteine in der Familiengeschichte); betroffen sind gewöhnlich Männer jeden Alters nach der Pubertät, viel seltener Frauen nach der Menopause. Die chronische tophöse Gicht mit wiederholten Anfällen bietet diagnostisch keine Schwierigkeit. Eventuelle Organmanifestationen müssen beachtet werden. Im Anfangsstadium sind Characteristica des akuten Anfalls von Bedeutung: meist plötzlicher monartikulärer Beginn, oft im Grundgelenk der großen Zehe, sehr starke Schmerzhaftigkeit und Rötung des betroffenen Gelenks unter anderem, daneben Allgemeinreaktion in Form subfebriler Temperaturen und Magen-Darm-Störungen.

Beweisend für Gicht ist ein erhöhter Harnsäurespiegel im Serum nach purinfreier Ernährung (Bestimmung nach kolorimetrischen oder enzymatischen Methoden); dabei sind bei Männern Werte über 6 mg%, bei Frauen über 5,5 mg% meist pathologisch, jedoch muß eine große physiologische Schwankungsbreite berücksichtigt werden. In unklaren Fällen kann ein akuter Gichtanfall provoziert werden; während des Anfalls wird die Serum-Harnsäure-Bestimmung pathologische Werte ergeben.

Pathognomonisch für Gicht ist die Diagnose ex juvantibus: der akute Gichtanfall kann mit adäquaten therapeutischen Dosen von Colchicin wirkungsvoll coupiert werden.

Der Nachweis von Harnsäure im Punktat affizierter Gelenke oder in dem aus subcutanen Tophi gewonnenen Material ist ebenfalls ein positives Ergebnis im Rahmen der Gichtdiagnose.

Neuerdings wurde bei Gicht auch allgemein eine erheblich erniedrigte 17-Ketosteroidausscheidung festgestellt.

Röntgenologisch ist der Nachweis von Tophi, besonders innerhalb der Knochen, von Bedeutung; im übrigen finden sich hauptsächlich unspezifische Gelenkveränderungen. Röntgenaufnahmen der Füße und Sprunggelenke sind am ergiebigsten. Jedoch sind positive Röntgenbefunde allein niemals beweisend für Gicht.

Die Diagnose bereitet Schwierigkeiten bei den atypischen Formen der Gicht. Differentialdiagnostisch ist in erster Linie die Abgrenzung von der primär-chronischen Polyarthrititis vorzunehmen. Letztere Erkrankung betrifft meist asthenische, hypoaktive, blasse Individuen, vorwiegend Frauen, und ist auch erblich; auch fehlen die plötzlich auftretenden heftigen Schmerzanfälle der Gichtarthritis. Der Gichtiker hingegen ist hyperaktiv, oft fettleibig, von gesunder Gesichtsfarbe und kräftig. - Gelegentlich wird der Gichtkranke unter der Fehldiagnose Phlegmone, Panaritium oder eitrige Arthritis zum Chirurgen überwiesen; auch sind Verwechslungen möglich mit Arthritis gonorrhoeica, akuter rheumatischer Polyarthrititis, Periarthritis humeroscapularis, "Kalkgicht" und "Cholesteringicht".

Therapeutisch wurden in letzter Zeit gute und relativ unschädliche Medikamente zur Dauerbehandlung der Gicht, vorwiegend auf uricosurischer Basis, eingeführt. Deren allgemeine und ständige Anwendung vermögen beim Gichtpatienten die früheren Schrecken des akuten Anfalls zu verringern bzw. zu beseitigen.

Zur Behandlung des akuten Gichtanfalls wird nach wie vor Colchicin verwendet. Seine analgetische und antiphlogistische Wirkung hat gute Erfolge bei ca. 75 % der Patienten. Einen hervorragenden Erfolg bei akuter Gichtarthritis hat Phenylbutazon (= Butazolidin), das in hohen Dosen gleichzeitig uricosurisch wirkt. Beide Medikamente haben den Nachteil einer gewissen Toxizität: Colchicin führt bei Anwendung der vollen therapeutischen Dosis zu Erbrechen und Durchfällen; unter Phenylbutazon kommen Ödeme, Magenbeschwerden und Knochenmarksschäden vor. Das derzeit günstigste Behandlungsschema ist die Coupie- rung der akuten Gichtarthritis mit ACTH (1-3 Injektionen) bei gleichzeitiger oder anschließender Behandlung mit subtoxischen Dosen von Colchicin oder Phenylbutazon, um ein Entzugsrecidiv zu verhindern. Die Behandlung mit den NNR-Hormonen selbst, bzw. deren synthetischen Derivaten zeigte widersprechende Ergebnisse. Cinchoninsäure-Derivate und gewisse Antikoagulantien (Heparin, Paritol-C, Tromexan) werden bezüglich ihrer Wirkung bei Gichtarthri-

tis noch erprobt. Die Salicylate, die früher sowohl im akuten Anfall, wie auch wegen ihrer uricosurischen Wirkung zur Dauertherapie verwendet wurden, sind heute größtenteils durch wirksamere Medikamente verdrängt worden.

Cinchophen (= Atophan) wird wegen seiner Lebertoxizität überhaupt nicht mehr angewandt. Das derzeit wirksamste uricosurische Mittel ist Benemid (= Probenecid), das bei der chronischen Gicht wegen seiner geringen Toxizität lebenslänglich gegeben werden kann und soll. Es senkt den Serum-Harnsäure-Spiegel bis zur Norm und baut die vorhandenen Uratablagerungen bei chronischer Gicht langsam ab. Eine ähnliche gute uricosurische Wirkung soll auch das Longacid haben. Um Recidive akuter Gichtanfälle während der Benemidtherapie zu vermeiden, wird empfohlen, zumindest in den ersten Wochen und Monaten, mit subtoxischen Dosen von Colchicin oder Phenylbutazon zu kombinieren.

Die Diät des Gichtpatienten soll purinarm und fettarm sein; es soll reichlich Flüssigkeit zugeführt werden, um das Ausfallen von Uratsteinen im Harnextrakt zu vermeiden.

Chirurgische Entfernung störender Tophi oder Amputation funktionsunfähiger Finger und Zehen ist nur noch selten notwendig und sollte in Zukunft infolge Dauertherapie mit uricosurischen Medikamenten unnötig werden.

LITERATURVERZEICHNIS

- ALLEN G. E., ROGERS F. B. und LANSBURY J.
Am. J. Med. Sci. 230, 30, (1955).
- ANDERSON A. E. Am. J. Med. 16, 292 (1954).
- ANTONACI B. L. Arch. Sci. Med. 80, 377 (1955).
- BALLABIO C. B. Sem. Hôp. 1955, 2723.
- BARTELS E. C. Bull. New England M. Center 9, 36 (1947).
- BATTERMAN R. C. und TRAEGER C. H.
J. Clin. Invest. 32, 553 (1953).
- BENEDICT J. D., FORSHAM P. H. und STETTEN de W. jr.
J. Biol. Chem. 181, 183 (1949).
- BENEDICT J. D., YÜ T. F., BEIN E. J., GUTMAN A. B. und STETTEN D. jr.
J. Clin. Invest. 32, 775 (1953).
- BERLINER R. W., HILTON J. G., YÜ T. F. und KENNEDY Th. J. jr.
J. Clin. Invest. 29, 396 (1950).
- BIEN E. J. und ZUCKER, M.
Am. Rheumat. Dis. 14, 409 (1955).
- BISHOP C., BEYER A., TALBOTT J. H.
Proc. Soc. Exp. Biol. 86, 760 (1954).
- BISHOP C. und PFAFF W.
Proc. Soc. Exp. Biol. 88, 346 (1955).
- BISHOP C., RAND R. und TALBOTT J. H.
Metabolism 4, 174 (1955).
- BISHOP C. und TALBOTT J. H.
Pharmacol. Rev. 5, 231 (1953).
- BONGINI C., SICUTERI F. und FICINI M.
Minerva Med. (Torino) 1955, II, 18.
- BOPP A. Med. MonSchr. 9, 579 (1957).

- BRONSKY D. , DUBIN A. und KASHNER D. S.
Am. J. Med. 18, 259 (1955).
- BULKLEY L. On the Relations of Diseases of the Skin to
Internal Disorders. New York 1906.
- COSTE F. Sem. Hôp. Paris 1953, 2379.
- CRONE C. und LASSEN U. V.
Acta pharmacol. (Kobenh.) 11, 295 (1955);
Acta pharmacol (Kobenh.) 11, 301 (1955).
- DAVIES, GROPPER und SCHROEDER
Am. J. Med. 9, 397 (1950).
- DAVIS J. S. und BARTFELD J.
Am. J. Med. 16, 218 (1954).
- DELFEL N. E. und GRIFFIN A. G.
Stanford M. Bull. 11, 65 (1953).
- FENZ E. Wiener Med. Wschr. 1950, 754.
- FOLIN O. J. Biol. chem. 101, 111 (1933).
- FREYBERG R. H. Pennsylvania M. J. 51, 729 (1948).
- GAMP A. Ärztl. Wschr. 1957, 779.
- GERTLER M. M. , GARN S. M. und LEVINE S. A.
Ann. Int. Med. 34, 1421 (1951).
- GUDZENT F. Acta rheumat. 8, 12 (1936).
- GUTMAN A. B. Bull. New York Acad. Med. 27, 144 (1951).
- GUTMAN A. B. Ann. Int. Med. 39, 1062 (1953).
- GUTMAN A. B. und YÜ T. F.
J. Am. Med. Assoc. 157, 1096 (1955).
- HARKAVY J. J. Am. Med. Assoc. 139, 75 (1949).
- HART F. D. Z. Rheumaforschung 15, 75 (1956).
- HAUGE M. , HARVALD B. und GOTTFREDSEK H.
Acta Med. Scand. (Stockh.) 152, 247 (1955).
- HELLMAN L. Science 109, 280 (1949).

- HILL L. C. Ann. Rheumat. Dis. 5, 171 (1946).
- HOFFMAN W. S. J. Am. Med. Assoc. 154, 213 (1954).
- HOWE G. W., ARMBRUST C. A. jr., LEVY M. D. jr. und WAGNER E. L.
Am. J. Med. Sci. 223, 258 (1952).
- HUEPER W. C. Medicine 27, 43 (1948).
- JACOBSON A. S., KAMMERER W. H., WOLF J., EPSTEIN W. V. und
HELLER G. Am. J. Med. 20, 490 (1956).
- JORGENSEN S. und NIELSEN A. A.
Scand. J. Clin. Laborat. Invest. 8, 108 (1956).
- KUZELL W. C. und GAUDIN A. -P.
Documenta rheumatologica Geigy Nr. 10 (1956).
- KUZELL W. C., SCHAFFARZICK R. W., BROWN B. und MANKLE E. A.
J. Am. Med. Ass. 149, 729 (1952).
- KUZELL W. C., SCHAFFARZICK R. W. und NAUGLER W. E.
Arch. Int. Med. 96, 153 (1955).
- KUZELL W. C., SCHAFFARZICK R. W., NAUGLER W. E., GAUDIN G.,
MANKLE E. A. und BROWN B.
Am. J. med. 16, 212 (1954).
- KUZELL W. C., SCHAFFARZICK R. W., NAUGLER W. E., KOETS D.,
MANKLE E. A., BROWN B. und CHAMPLIN B.
J. Chron. Dis. 2, 645 (1955).
- LANSBURY J. M. Clin. North America 30, 597 (1946).
- LASTER L. und MULLER A. F.
Am. J. med. 15, 857 (1953).
- LAYANI F. Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris 55, 343 (1939).
- LENZER A. R., LOCKIE L. M. und BECKER C. F.
New England J. Med. 236, 500 (1947).
- LENZI F. Medicina (Parma) 5, 35 (1955).
- LEOPOLD H. N. Texas J. Med. 46, 710 (1950).
- LIBERATI E. und BATTAGLIA A.
Policlinico, Sez. prat. 1956, 567.

LÖFFLER W. und KOLLER F.

Die Gicht. In Handbuch d. Inn. Med., begründet
von MOHR und STAEHELIN. 4. Aufl. Springer 1955,
Teil II, S. 435-608.

MACLEOD J. G. und PHILLIPS L.

Ann. Rheumat. Dis. 6, 224 (1947).

MARGOLIS H. M. und CAPLAN P. S.

J. A. M. A. 142, 256 (1950).

MARSON F. G. W.

Lancet 269, 360 (1955).

MCCRACKEN J. P., OWEN P. S. und PRATT J. H.

J. A. M. A. 131, 367 (1946).

McEWEN C. und BUNIM J. J.

Tr. A. Am. Physicians 63, 79 (1950).

MUGLER A. und FRIEDRICH S.

Strasbourg Méd., N. S. 7, 492 (1956).

MUGLER A., PERNET J. L. und FRIEDRICH S.

Rev. Rheumat. 22, 320 (1955).

PASCALE L. R., DUBIN A. und HOFFMAN W. S.

J. A. M. A. 149, 1188 (1952).

PHILLIPS R. W.

Arch. Int. Med. 96, 823 (1955).

ROULSEN H.

Acta pharmacol. (Kobenh.) 11, 277 (1955).

ROBINSON W. D., CONN J. W., BLOCK W. D. und LOUIS, L. H.

J. Lab. Clin. Med. 33, 1473 (1948).

RUDOLPH G.

Zbl. Path. 95, 1. (1956).

SÉRAFE J. und LEDERER L.

Presse Méd. 1955, 335.

SIMSON J. und BUNIM J. J.

Am. J. Med. Sci. 222, 523 (1951)

SIROTA J. H. und YÜ T. F.

J. Clin. Invest. 32, 605 (1953).

SIROTA J. H., YÜ T. F. und GUTMAN A. B.

J. Clin. Invest. 31, 692 (1952).

- SMYTH C. J., COTTERMAN C. W. und FREYBERG R. H.
J. Clin. Invest. 27, 749 (1948).
- SMYTH C. J., HOFFMAN E. R. und WILSON G. M.
Arch. Int. Med. 97, 733 (1953).
- SMYTH C. J., STECHER R. M. und WOLFSON W. Q.
Science 108, 514 (1943).
- SOUGIN-MIBASHAN R. und HORWITZ M.
Lancet 268, 1191 (1955).
- SPIES T. D. und STONE R. E.
South M. J. 42, 720 (1949).
- STECHER R. M., HERSH A. H. und SOLOMON W. M.
Am. Int. Med. 31, 595 (1949).
- STENN F. und MYERS C. Ann. Pract. 1, 164 (1946).
- STEWART J. Am. Pharmaceut. Ass. 38, 3 (1949).
- SYDENHAM T. The Whole Works of the Excellent Practical Physician
Dr. Thomas Sydenham. London 1917, 3. Aufl.
- TALBOTT J. H. Gout, Disease-a-Month, Chicago March 1957.
- TALBOTT, JACOBSON und OBERG
J. Clin. Invest. 14, 411 (1935).
- TALBOTT J. H. und LOCKIE L. M.
Gouty arthritis. Ciba Clin. Symposia 2, 319 (1950).
- THANNHAUSER S. J. Metabolism, 5, 582 (1956).
- THANNHAUSER S. J. Dtsch. Med. Wschr. 1956, 492.
- THANNHAUSER S. J. Proc. Rud. Virchow Med. Soc. 14, 102 (1955).
- THOMANN H. Münch. Med. Wschr. 1957, 327.
- TRAUT E. F., KNIGHT A. A., SZANTO P. B. und PASSERELLI E. W.
J. Am. Med. Ass. 156, 591 (1954).
- WIDAL, ABRAMI und JOLTRAIN
Presse méd. (Paris) 85, 1425 (1925).
- WOLFSON W. Q. und COHN C.
Proceedings of the First Clinical ACTH Conference
1950, The Blakiston Co., Philadelphia, p. 241.

- WOLFSON W.Q., COHN C., HUNT H.D., LEVINE R. und ROSENBERG E.F.
Ann. Int. Med. 30, 598 (1949).
- WOLFSON W.Q., COHN C. und LEVINE R.
J. Lab. Clin. Med. 34, 1766 (1949).
- WOLFSON W.Q., COHN C., LEVINE R. und HUDDLESTON B.
Am. J. Med. 4, 774 (1948).
- WOLFSON W.Q., GUTERMAN H.S., LEVINE R., COHN C., HUNT H.D.
und ROSENBERG E.F.
J. Clin. Endocr. 9, 497 (1949).
- WOLFSON W.Q., HUNT H.D., LEVINE R., GUTERMAN H.S., COHN C.,
ROSENBERG E.F., HUDDLESTON B. und KADATA K.
J. Clin. Endocr. 9, 749 (1949).
- WYMER J. Med. Klinik 1956, 1977.
- YÜ T.F., PATON B.C., CHENKIN T. BURNS J.J., BRODIE B.B.,
und GUTMAN A.B. J. Clin. Invest. 35, 374 (1956).
- YÜ T.F., SIROTA J.H. und GUTMAN A.B.
J. Clin. Invest. 32, 1121 (1953).
- YÜ T.F., WASSERMANN L.R., BENEDICT J.D., BIEN E.J., GUTMAN A.B.
und STETTEN de W. jr.
Am. J. Med. 15, 845 (1953).
- ZACCO M. und PERRINI M.
Reumatismo (Milano) 7, 138 (1955).

Abschließend möchte ich Herrn Prof. Dr. Dr. med.
F. Steigerwaldt für die Überlassung der Dissertationsarbeit
und für die Bemühungen und vor allem für seine wertvollen
Hinweise meinen aufrichtigsten Dank sagen.

Danken möchte ich auch Herrn Prof. Dr. Dr. med.
G. Bodechtel für die Übernahme des Korreferates.

Lebenslauf

Am 12. Februar 1930 wurde ich als Sohn des Kaufmanns Salomon Weiner und seiner Ehefrau Goldy geb. Green in Masury, Ohio, geboren.

Nach Beendigung der Gymnasialzeit in den USA kam ich 1949 auf die University of California in Los Angeles, wo ich bis 1953 Zoologie studierte und das Studium mit Erfolg abschloß.

1953 ging ich auf die Universität von Southern-California, wo ich das Studium der Biochemie begann und eine Abschlußprüfung 1955 machte.

1955 kam ich nach Deutschland, wo ich an der Münchner Ludwig-Maximilians-Universität das Studium für Humanmedizin aufnahm. 1956 legte ich hier die ärztliche Vorprüfung ab.

Das Thema für die vorliegende Arbeit erhielt ich aus der Stoffwechsel-Abteilung des Städtischen Krankenhauses am Biederstein in München, Direktor: Prof. Dr. Dr. Felix Steigerwaldt.

Das Medizinische Staatsexamen habe ich im Dezember 1959 an der Ludwig-Maximilians-Universität in München abgelegt.

